

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
- Abteilung Nuklearmedizin -
am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen

VERÄNDERUNGEN DER SCHILDDRÜSENSPEZIFISCHEN
LABORPARAMETER UNTER EINNAHME VON ANTIKONZEPTIVA,
ANTITUBERKULOTIKA ODER PSYCHOPHARMAKA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Richter, Helmut
aus Kassel

Giessen 1980

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
- Abteilung Nuklearmedizin -
am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen

DIE VERÄNDERUNGEN DER SCHILDDRÜSENSPEZIFISCHEN
LABORPARAMETER UNTER EINNAHME VON ANTIKONZEPTIVA,
ANTITUBERKULOTIKA ODER PSYCHOPHARMAKA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Richter, Helmut
aus Kassel

Giessen 1980



Dekan:

Prof. Dr. Ringleb

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Grebe

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Federlin

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I Einführung	1
II Problematik	4
III Untersuchungsgut	6
IV Methodik	12
a) R T ₃ U - Test	12
b) T ₄ - Test	13
c) T ₃ - RIA - Test	14
d) TSH RIA - Test	16
e) Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone	19
f) T ₄ /T ₃ - Ratio	19
g) Divergenz	19
V Mathematisch-statistische Auswertung	20
VI Ergebnisse	21
a) Verhalten der einzelnen Testparameter bei den verschiedenen Patientenkollekti- ven gegenüber dem Normalkollektiv	21
b) Verhalten der genannten Testparameter bei den einzelnen Präparategruppen im Rahmen verschiedener Patientenkollekti- ve gegenüber dem Normalkollektiv und untereinander	37
1) Antikonzeptiva	37
2) Antituberkulotika	111
3) Psychopharmaka	123
VII Diskussion	145
VIII Zusammenfassung	163
IX Literaturverzeichnis	166
X Anmerkungen	177

Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINFÜHRUNG

Aufgrund des heutigen Standes der schilddrüsenspezifischen in vitro Diagnostik sind wir in der Lage, medikamentöse Beeinflussungen der verschiedenen Regelkreisabschnitte des Schilddrüse - Hypophysenvorderlappen - Hypothalamus - Systems zu erkennen und zu differenzieren.

Die proteingebundenen und die freien Anteile der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄) befinden sich in der Blutbahn in einem dynamischen Gleichgewicht, dessen Regelgröße die Aufrechterhaltung eines stets gleichbleibenden Spiegels des freien oder effektiven Hormons im Serum darstellt (18, 21, 23, 33, 49, 61). Als Transport - und Speicherproteine dienen dabei das Thyroxinbindende Globulin (TBG), das Thyroxinbindende Präalbumin (TBPA) sowie das Thyroxinbindende Albumin (TBA), wobei das TBG den bei weitem größten Anteil der Schilddrüsenhormone bindet (18, 21, 23, 32, 33, 34, 56, 61, 69).

Verschiebungen im Verhältnis von proteingebundenem und freiem Hormonanteil lösen Regulationsmechanismen übergeordneter Zentren des Regelkreises (Hypophysenvorderlappen, Hypothalamus) aus, mit dem Ziel, über eine Neueinstellung des Gleichgewichtes den freien Hormonspiegel konstant zu halten (18, 21, 23, 33, 36, 49, 61).

Solche Verschiebungen können beispielsweise durch einen Anstieg der Bindungskapazität der Transporteiweiße im Serum in Folge einer Zunahme der absoluten Eiweißmenge ausgelöst werden, wie es unter der Einnahme östrogenhaltiger Medikamente, im Vordergrund antikonzeptionelle Mittel, beschrieben worden ist (8, 9, 10, 13, 19, 21, 34, 35, 47, 55, 65, 72, 78, 91).

Hierbei nimmt der Anteil der proteingebundenen Schilddrüsen-

hormonmenge an der Gesamthormonmenge zu. Dies führt kurzfristig zu einer Abnahme des freien oder effektiven Hormonspiegels, was wiederum über eine Stimulation der Hypophyse eine vermehrte Sekretion von TSH auslöst. Die Folge ist ein Anstieg des Gesamthormonspiegels, wodurch der Spiegel des freien Hormons wieder auf das Ausgangsniveau zurückgeführt wird (21). Hierbei soll außerdem eine Vermehrung der TRH-Rezeptoren im Hypophysenvorderlappen mitbeteiligt sein (58).

Verschiebungen im Verhältnis von proteingebundenem und freiem Hormonanteil können auch in der entgegengesetzten Richtung ablaufen, zum Beispiel in Folge einer Abnahme der Menge der Transporteiweiße im Serum oder auch in Form einer Konkurrenz der Schilddrüsenhormone mit anderen pharmakologischen Substanzen um die Bindungsstelle am Protein. Ein Teil des proteingebundenen Hormons wird auf diese Weise aus seiner Eiweißbindung verdrängt, woraufhin es zum Anstieg der freien Hormonmenge im Serum kommt. In diesem Fall ist ein Feedback des Regelkreises im umgekehrten Sinne, also mit dem Ziel einer Reduktion der Gesamthormonmenge und der damit verbundenen Rückkehr des effektiven Hormonspiegels zur Norm zu erwarten.

Für Benzodiazepinderivate wie auch für Salicylatabkömmlinge sind solche Mechanismen beschrieben worden (15, 24, 26, 51, 68, 80).

Änderungen des Gesamthormonspiegels können außer auf oben genanntem Weg noch durch einen Angriff am Schilddrüsenorgan selbst erfolgen (53, 54). Im Vordergrund steht hierbei die Hemmung der Hormonsynthese. Diese Wirkung, bei der Gruppe der Thyreostatika therapeutisch genutzt, wird einigen Medikamenten aus der Reihe der Antituberkulotika zugeschrieben (4, 12, 27, 50, 53, 59, 66, 82, 90). Eine Beeinflussung der Hormonfreisetzung aus der Schilddrüse wird von einigen Autoren für Valium^R, Librium^R beschrieben (6, 41, 44, 45, 46, 64).

Gerade die Rolle der psychotropen Substanzen hinsichtlich des Schilddrüsenstoffwechsels ist allerdings umstritten, vor allem die Frage, ob eine Beeinflussung in Folge einer Wirkung an der Schilddrüse selbst oder über eine zentralnervöse Hemmung (Hypophysenvorderlappen, Hypothalamus) hervorgerufen wird (37, 53, 89). Wichtigstes Unterscheidungskriterium hierbei ist das Verhalten des TSH-Spiegels im Serum.

Er wird bei Hemmung der Schilddrüsenhormonsekretion in der Schilddrüse oder der Hormonfreisetzung aufgrund eines Rückkoppelungsmechanismus infolge fallender Serumhormonspiegel ansteigen. Im Falle zentral hemmender Einflüsse bestimmter Substanzen auf den Hypophysenvorderlappen müßte man bei entsprechend verminderter TSH-Sekretion eher ein Absinken des TSH-Spiegels im Serum erwarten.

In der Praxis ist eine diesbezügliche Differenzierung lediglich anhand der Basis-TSH-Serumspiegel nicht sicher möglich, zumindestens was eine Hemmung der hypophysären TSH-Sekretion betrifft, da die Basis-TSH-Spiegel im Serum bereits physiologischer Weise niedrig liegen. Erst mit Hilfe eines TRH- Belastungstests wäre hier eine genauere Aussage möglich (62,67).

Die Mehrzahl der heute üblicherweise verwendeten in vitro - Testmethoden beruht auf dem Prinzip des Radioimmunoassay - Verfahrens (RIA). Gemessen wird die Gesamthormonmenge im Serum. Die Bestimmung der freien Serumhormonspiegel ist bislang methodisch noch nicht soweit ausgereift, daß sie als Routinemethode eingesetzt werden kann. Abweichend vom Radioimmunoassayprinzip arbeitet der T₃-Resin-Uptake-Test nach dem Prinzip der konkurrierenden Bindung am Transporteiweiß. Veränderungen der Eiweißmenge im Serum führen deshalb auch immer zu Veränderungen der normalerweise gefundenen Werte. Mit Hilfe des R T₃ U - Testes lassen sich auf diese Weise indirekte Rückschlüsse auf die im Serum vorhandene Transporteiweißmenge ziehen.

Die Einführung eines Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone (20) soll dazu dienen, solche Einflüsse auf die Schilddrüsen-in vitro-Testparameter, die nicht auf thyreogene Ursachen selbst zurückzuführen sind, zu erkennen und bei der Interpretation von Veränderungen der in vitro-Werte entsprechend zu berücksichtigen, um artefizielle pathologische Befunde in der Schilddrüsen-in vitro-Diagnostik zu vermeiden.

PROBLEMATIK

Aus der Konstellation der einzelnen schilddrüsenspezifischen in vitro-Parameter lassen sich Rückschlüsse sowohl auf die Art als auch auf die Angriffspunkte medikamentöser Einflüsse im Schilddrüsenregelkreissystem ziehen.

Es soll nun im folgenden das Verhalten dreier Medikamentengruppen genauer untersucht werden.

Es sind dies Antikonceptiva - , Antituberkulotika - , sowie Psychopharmakapräparate.

Bei allen drei Medikamentengruppen gilt es, die Mechanismen möglicher Einflüsse auf den Schilddrüsenregelkreis klären zu helfen.

Bei der Gruppe der antikonceptionellen Substanzen soll außerdem noch der Anteil der Östrogen- bzw. der Gestagenkomponente an dieser Wirkung und ferner eine möglicherweise vorhandene Dosisabhängigkeit untersucht werden.

Bei den antituberkulotischen Präparaten soll eine Zuordnung gefundener Ergebnisse zu den einzelnen Präparaten erfolgen, da in der Therapie der Tuberkulose fast ausschließlich Mehrfachkombinationen angewendet werden.

Bei der Gruppe der psychotropen Substanzen soll außerdem die Frage geklärt werden, ob ein möglicher Einfluß auf den Schilddrüsenregelkreis an eine bestimmte chemische Struktur der Substanzen gebunden ist. Dies wäre zu erwarten, wenn Wechsel-

wirkungen mit den Serumeiweißen bzw. Stoffwechselvorgängen in der Schilddrüse selbst vorlägen. Als weitere Möglichkeit käme eine Beeinflussung der zentralen Steuerung im Hypothalamus - Hypophysenvorderlappensystem in Betracht, die dann unter Umständen auf der zentralnervösen Wirkung der Psychopharmaka beruhen könnte.

Durch Auswertung der Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Patientenkollektive, die entsprechende Substanzen eingenommen haben, soll versucht werden, eine Antwort auf die zuvor gestellten Fragen zu geben.

UNTERSUCHUNGSGUT

Normalkollektiv

Als Kontrollgruppe dienten 382 Patienten und Patientinnen, die unsere Ambulanz aufgesucht hatten. Sie hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung keinerlei schilddrüsenpezifische oder andere Präparate eingenommen, ferner war bei ihnen keine Störung der in vitro-Parameter nachweisbar.

Fälle unter Antikonzeptivaeinnahme

Zur Untersuchung wurden 1344 Patientinnen herangezogen, die mindestens seit zwei Monaten antikonzeptionelle Medikamente einnahmen, und bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Anhalt für eine Schilddrüsenerkrankung vorlag, und die keine sonstigen Medikamente einnahmen. Die Patientinnen stammten zum Teil aus unserer Ambulanz, zu weiteren Teilen aus den Polikliniken der Universitätsfrauenklinik Gießen, des Kreiskrankenhauses Wetzlar, sowie der niedergelassenen Gießener Gynäkologen Dr.Harrichhausen, Dr.Rösner und Dr.Müller.

Fälle unter Antituberkulotikaeinnahme

Von 143 Patienten und Patientinnen der Klinik Seltersberg und der Klinik Waldhof - Elgershausen wurden Serumproben bestimmt, wobei wiederum kein Anhalt für eine Erkrankung der Schilddrüse oder eine sonstige Medikamenteneinnahme bestand.

Fälle unter Psychopharmakaeinnahme

Zur Untersuchung wurden 251 Patienten und Patientinnen herangezogen, die teils stationär im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Gießen, sowie im Psychiatrischen Krankenhaus Hadamar lagen, teils unsere Ambulanz aufsuchten. Auch hier lag kein Anhalt für eine Schilddrüsenerkrankung vor, noch wurden sonstige Medikamente eingenommen.

Verteilung der Zahl der verschiedenen Tests mit Seren
bei den unterschiedlichen Patientenkollektiven

Untersuchte Testparameter:

- 1) R T3 U - Test
- 2) T4 - Test
- 3) T3 - RIA - Test
- 4) TSH - RIA - Test

Testparameter, die vorwiegend mathematisch ermittelt wurden:

- 5) Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone
- 6) T4 / T3 - Ratio
- 7) Divergenz (R T3 U- + T4 - Abweichung vom Normalen)

	R T3 U	T4	T3 RIA	TSH
	n	n	n	n
Normalkollektiv	382	382	382	382
Antikonzeptiva	1344	1344	270	262
Antituberkulotika	143	143	83	83
Psychopharmaka	251	251	22	22
Gesamtzahl	2120	2120	757	749

Tabelle 1

Verteilung der Zahl der einzelnen Teste bei Seren
von Patienten mit verschiedenen Antikonzeptivapräparaten

	R T3 U	T4	T3 RIA	TSH
	n	n	n	n
1 Exlutona ^R , Micronovum ^R	4	4	2	2
2 Microgynon ^R	42	42	14	15
3 Neogynon ^R -Stediril-d ^R	201	201	39	36
4 Eugynon ^R -Stediril ^R	226	226	35	33
5 Etalontin ^R	20	23	7	7
6 Lyndiol ^R -Noracyclin ^R	205	205	31	31
7 Yermonil ^R	5	9	5	5
8 Sequilar ^R -Perikursal ^R	43	43	17	17
9 Sinovula ^R	5	5	3	3
10 Ortho-Novum 1/80 ^R	28	31	12	12
11 Ovanon ^R (ÄÖ)	95	95	41	39
12 Ortho-Novum 1/50 ^R	24	28	11	11
13 Anacyclin ^R (ÄÖ)	28	23	13	13
14 Ovanon (M) ^R	161	161	--	--
15 Anovlar ^R	10	10	--	--
16 Orlest ^R	8	8	3	2
17 Neorlest ^R	6	6	2	2
18 Oraconal ^R -Kombiquens ^R	56	56	7	7
19 Planovin ^R	7	8	3	3
20 Ovysmen ^R 0,5/35,1/35	8	12	9	9
21 Anacyclin ^R (M)-Ovovesta ^R	60	60	8	7
22 Ovulen ^R	18	18	2	2
23 Tri Ervonum ^R	37	33	4	4
24 Aconcen ^R	16	16	--	--
25 Estirona ^R	4	4	--	--

Verteilung der Zahl der einzelnen Teste bei Seren
von Patienten mit verschiedenen Antituberkulotikapräparaten

		R T3 U	T 4	T3 RIA	TSH
		n	n	n	n
1	INH - SM - PAS	35	35	19	19
2	INH - EMB - RMP	47	47	29	29
3	INH - EMB - RMP - SM	16	16	13	13
4	INH - EMB - SM	7	7	2	2
5	INH - RMP - SM	2	2	-	-
6	PAS - RMP - SM	4	4	2	2
7	RMP - EMB - CS	3	3	-	-
8	INH - EMB - PAS	2	2	-	-
9	INH - EMB - PZA	5	5	4	4
10	INH - EMB	6	6	3	3
Gesamtzahl		127	127	72	72

Tabelle 3

Verteilung der Zahl der einzelnen Teste bei Seren
von Patienten mit verschiedenen Psychopharmakapräparaten

	R T3 U	T4	T3 RIA	TSH
	n	n	n	n
1 Benzodiazepinderivate	166	166	17	17
1a Benzodiazepinderiv.I	11	11	5	5
1b Benzodiazepinderiv.II	8	8	-	-
1c Benzodiazepinderiv.III	115	115	9	9
1d Benzodiazepinderiv.IV	29	29	-	-
2 Benzodiazepinderivate+ Phenothiazinderivate	3	3	-	-
3 Benzodiazepinderivate+ Dibenzocycloheptadiend.	5	5	-	-
4 Limbatril ^R	14	14	-	-
5 Glykolderivate	4	4	-	-
6 Dibenzoxepinderivate	2	2	-	-
7 Dibenzobicyclooctadiend.	4	4	-	-
8 Dibenzocycloheptadiend.	6	6	-	-
9 Phenothiazinderivate	8	8	-	-

Tabelle 4

Verteilung der Zahl der einzelnen Teste bei Seren
von Patienten mit Benzodiazepinpräparaten

	R T3 U	T4	T3 RIA	TSH
	n	n	n	n
1 A Demetrin ^R	11	11	5	5
1 B Valium ^R	49	49	-	-
1 C Librium ^R	21	21	-	-
1 D Adumbran ^R	41	41	7	7
1 E Nobrium ^R	10	10	-	-
1 F Tavor ^R	4	4	-	-
1 G Tranxilium ^R	15	15	-	-

Tabelle 5

Verteilung der Zahl der einzelnen Teste bei Seren
von Patienten mit Psychopharmaka

	R T3 U	T4	T3 RIA	TSH
	n	n	n	n
9a Phenothiazinderiv.+ Akineton ^R +Haloperidol	5	5	-	-
9b Phenothiazinderiv.+ Akineton ^R	5	5	-	-
10a Haloperidol+Akineton ^R	3	3	-	-
10b Haloperidol+ Truxal ^R	3	3	-	-

Tabelle 6

METHODIK

T₃ - Resin - Uptake - Test (R T₃ U - Test) (1)

Verwendet wurde der kommerzielle Testkit Triosorb 125^{R+}

Prinzip:

Bestimmung der freien Bindungskapazität des Thyroxin-bindenden Globulins mit J 125-T₃. Es wird die J125-T₃ Aufnahme durch einen Adsorberschwamm (R T₃ U) oder die J 125-T₃-Aufnahme des Serums (S T₃ U) gemessen. Beide Größen geben Auskunft über die freie Bindungskapazität des TBG und lassen damit indirekte Schlüsse auf die Stoffwechsellage der Schilddrüse zu.

Testdurchführung:

Es wurde das kommerzielle Testbesteck der Fa. Abbott verwendet.

Es enthält neben Probenröhrchen und Adsorberschwämmchen noch J125-T₃-Lösung.

- 1) Nachdem aus der venösen Blutprobe Serum gewonnen wurde, pipettiert man 1 ml Serum in die vorgesehenen Probenröhrchen.
- 2) In jedes Röhrchen wird genau 1 ml der J125-T₃-Lösung pipettiert.
- 3) Anschließend gibt man in jedes Röhrchen einen Adsorberschwamm und drückt ihn mit einem Plastikstempel mehrmals in das Serum.
- 4) Während der Inkubationszeit von 60 min. in einem Wasserbad bei 25°C werden die Proben jeweils 1 min in einem Szintillations-Bohrlochzähler gemessen und auf diese Weise die Gesamtaktivität jeder Probe ermittelt.
- 5) Am Ende der Inkubationszeit wird die Flüssigkeit aus den Röhrchen mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt und mit Wasser dreimal ausgewaschen.
- 6) Anschließend mißt man erneut jede Probe im Szintillations-Bohrlochzähler und erhält so die Restaktivität.
- 7) Der Quotient aus Restaktivität und Gesamtaktivität ergibt die J125-T₃-Aufnahme durch den Schwamm (Resin-Uptake).
- 8) Die gefundenen Werte für die einzelnen Proben werden mit den Werten von ebenfalls mitgeführten Kontrollserumproben (Monitrol^R) derart in Beziehung gesetzt, daß man für die

+ Fa. Abbott

einzelnen Patientenproben jeweils die Differenz zum Mittelwert der Kontrollserumproben ermittelt.

- 9) Zur Berechnung des Serum-Uptake (S T₃ U) wird folgende Formel angewendet:

$$(20) \quad S \text{ T}_3 \text{ U} = \frac{68,2 - R \text{ T}_3 \text{ U} (=30,4^+ \text{ Abw.v.Norm})}{38,2}$$

T₄ - Test (Bestimmung des Gesamtthyroxins) (2)

Verwendet wurde der kommerzielle Testkit Tetrasorb^R₁₂₅⁺

Prinzip:

Das in der Serumprobe enthaltene proteingebundene Thyroxin wird durch Äthanol aus seiner Eiweißbindung gelöst. Nach Zufügen von J125-TBG konkurriert das Thyroxin der Untersuchungsprobe um die TBG-Bindungsorte. Es wird durch diejenige Menge J125-T₄ bestimmt, die es an den Bindungsstellen in der J125-TBG-Lösung freisetzt. Die Menge J125-T₄, die von den Bindungsstellen freigesetzt wird, ist der Menge des um die Bindungsstelle konkurrierenden Thyroxins direkt proportional. Ein Anionen-Kunstharzschwamm trennt das ungebundene J125-T₄ vom TBG-gebundenen. Durch Vergleich der prozentualen Aufnahme des Schwammes mit der Stammkurve wird der Thyroxin-gehalt des Patientenserums errechnet.

Testdurchführung:

- 1) Gewinnung des Serums in gleicher Weise wie beim T₃-Uptake-Test.
- 2) In jedes Probenröhrchen gibt man 2 ml 96% igen Alkohol und anschließend 1 ml Patientenserum.
- 3) Nach kurzem Mischen auf dem Wirbelmixer werden die Proben bei 2500 Upm zentrifugiert.
- 4) 0,3 ml des so erhaltenen Überstandes werden in ein neues Teströhrchen pipettiert und anschließend getrocknet.
- 5) Nun fügt man 1 ml der J125-TBG-Lösung hinzu und gibt die Proben nach kurzem Stehenlassen in ein Eisbad.
- 6) Nach jeweiligem Zufügen eines Adsorberschwammes werden die Proben für 60 min. im Eisbad inkubiert.
- 7) Während der Inkubationszeit wird jede Probe 1 min. lang im Szintillations-Bohrlochzähler gemessen (Gesamtaktivität).

- 8) Am Ende der Inkubationszeit werden die Proben wieder abgesaugt und gewaschen, nach dem bereits beim R T₃ U - Test beschriebenen Verfahren.
- 9) Nun wird erneut im Bohrloch gemessen (Restaktivität).
- 10) Der Quotient Restaktivität durch Gesamtaktivität liefert die prozentuale Schwammaufnahme, deren Wert nun auf einer Standardkurve (Stammkurve) als Menge im Serum enthaltenen Thyroxins abgelesen werden kann. Dabei wird noch berücksichtigt, daß die Eiweißextraktion bei 96%igem Alkohol nur etwa 79% beträgt. Ein diesbezüglicher Faktor geht in die Berechnung ein.

T₃ RIA - Test (Bestimmung des Gesamttrijodthyronins)(3)
Verwendet wurde der kommerzielle Testkit T₃-RIAKIT^{R+}

Prinzip:

Dieser Test benutzt die Identifizierungsmöglichkeit von J¹²⁵-T₃ durch dessen Fähigkeit, als Antigen zu wirken. Sowohl markiertes wie auch nicht markiertes (Serum-) T₃ werden in einem Reaktionsgemisch ihrem Konzentrationsverhältnis entsprechend an spezifische Antikörper (Kaninchen) gebunden. Wenn diese Reaktion beendet ist, wird das freie T₃ vom gebundenen T₃ abgetrennt und die damit assoziierte Radioaktivität gemessen. Das Verhältnis der Meßwerte der T₃-Dextran-Aktivkohle-Komplexe zu den Meßwerten der ursprünglich eingesetzten Gesamtradioaktivität gibt die Konzentration des vorhandenen Serum - T₃ wieder. Je höher der Quotient, um so höher also die Konzentration des Serum-T₃. Im Vergleich zu einer gleichzeitig erstellten Standardeichkurve kann dann die Serumkonzentration des Trijodthyronins quantitativ bestimmt werden.

⁺ Fa. Abbott

Testdurchführung:

Reagenzien

T3-J125	5,5 ml
T3-Antiserum	5,5 ml
T3-Standard (8ng/ml	2,0 ml
T3 freies Serum	3,0 ml
Charcoal-Dextran	
(Stock-Suspension)	2,5 ml
Puffer (Stock-Lösung)	14,0 ml
(0,5 M, ph 8,6 mit 0,5% Rinder- albumin und 0,15% ANS = 8-anilin-1-naphthalinsulfonsäure)	

Die bei Temperaturen unter -20°C aufbewahrten Reagenzien werden zunächst auf Zimmertemperatur gebracht.

Die weitere Vorbereitung geschieht wie folgt:

- 1) Der Puffer wird mit 56 ml dest. Wasser verdünnt im Verhältnis 1:4, seine Konzentration beträgt nun 0,1 M.
- 2) 10 ml des 0,1 M - Boratpuffers werden zum Dextran-Aktivkohlekonzentrat gegeben und nach gründlichem Mischen im Kühlschrank bei 2 - 8°C aufbewahrt.
- 3) Herstellung verschiedener Konzentrationen des T3-Standards zur Erstellung einer Eichkurve (Verdünnungsreihe).

Standardlösg.	T3-Lösg.	Puffer	T3-Konzentrat (ng/ml)
(1)	unverd. (2ml)	-	8,0
(2)	1ml von (1)	1 ml	4,0
(3)	1ml von (2)	1 ml	2,0
(4)	1ml von (3)	1 ml	1,0
(5)	1ml von (4)	1 ml	0,5
(6)		1 ml	0,0

- 4) Ansetzten der verschiedenen Reaktionsgemische im Teströhrchen (Schema)

	Standardkurve	Serumprobe	Gesamtaktiv.
	ml	ml	ml
Puffer	0,8	1,0	1,2
T3 freies Serum	0,2	-	-
Standard	0,1	-	-
Serumprobe	-	0,1	-
J125 - T3	0,1	0,1	0,1
T3 - Antiserum	0,1	0,1	-
Dextran-Aktivkohle	0,2	0,2	-

- 5) Nach dem Ansetzen der obengenannten Reaktionsgemische in den einzelnen Teströhrchen werden nun die die Gesamtaktivität enthaltenden Röhrchen verschlossen und bei Zimmertemperatur aufbewahrt.
- 6) Die übrigen Teströhrchen werden für 20 - 24 h im Kühlschrank inkubiert.
- 7) Nach Ablauf der Inkubationszeit werden 0,2 ml der Aktivkohle-Suspension den Röhrchen zugegeben.
- 8) Nach Mischen auf einem Wirbelmixer erfolgt erneutes Inkubieren (20 min) im Kühlschrank.
- 9) Anschließend wird 20 min. zentrifugiert (bei 3000 Upm) und dann der Überstand dekantiert.
- 10) Messung von Gesamtaktivität und Restaktivität.
- 11) Berechnung der T3 - Menge nach der Formel
Präzipitat %
(freies Antigen, T3-J125)
$$= \frac{\text{Ipm Präzipitat} - \text{Leerwert}}{\text{Ipm Gesamtakt.} - \text{Leerwert}} \times 100$$
- 12) Nach Erstellung der Standardkurve (Präzipitat % gegen Konzentrationen des T3-Standards), erfolgt das Ablesen der Patientenwerte von der Standardkurve.

TSH RIA - Test

Verwendet wurde der kommerzielle Testkit TSH-RIAMAT^{R+} (14)

Prinzip:

Ähnlich dem T3-RIA-Test wird dem Patientenserum mit der unbekannten TSH-Menge radioaktiv (J125) markiertes TSH zugesetzt. Dem Serum wird dann ein Antiserum vom Kaninchen, das gegen menschliches TSH gerichtet ist, zugesetzt. Während der Inkubation binden sich nicht markiertes und markiertes TSH im Verhältnis ihrer Konzentrationen an die Antikörper. Nach der Trennung des TSH-Antikörper-Komplexes vom nicht gebundenen unmarkierten und markierten TSH mit Hilfe eines zweiten Antikörpers (von der Ziege) kann mit Hilfe einer Eichkurve, die durch den Einsatz bekannter TSH-Konzentrationen nach der gleichen Methode erhalten wurde, der TSH-Spiegel des Patientenserums bestimmt werden.

Testdurchführung:

Reagenzien

Lösung 1 : J125-TSH, lyoph.

Lösung 2 : 7,5 ml Pufferkonzentrat (nach Verdünnung 0,5%
BSA, 0,01 M Phosphat pH 7,4)

Lösung 3 : TSH-Standard (80 mc IE Human-TSH), lyoph.

Lösung 4 : h-TSH-Antikörper vom Kaninchen, lyoph.

Lösung 5 : Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin von der Ziege,
gebunden an Festkörper, lyoph.

Die Herstellung der Lösungen erfolgt bei Raumtemperatur
und erst vor Beginn des Testes. Vorher werden die Reagenzien
bei 2 - 8 °C im Kühlschrank aufbewahrt.

1. Tag Lösung 2: Zu den 7,5 ml Pufferkonzentrat werden 142,5ml
dest.Wasser zugegeben.

Lösung 3: Zu dem lyophilisierten h-TSH-Standard gibt man
1 ml des verdünnten Puffers hinzu.

Lösung 4: Zu dem lyophilisierten h-TSH-Antikörper gibt
man 5,5 ml verdünnten Puffer hinzu.

2. Tag Lösung 1: Zu dem lyophilisierten J125 h-TSH gibt man
ebenfalls 5,5 ml verdünnten Puffer hinzu.

3. Tag Lösung 5: Das Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin von der
Ziege wird mit Puffer auf 27 ml verdünnt.

Herstellen der Standardlösungen:

h-TSH-Standard mc IE/ml		Menge in ml	ml Puffer	Endvolumen
80	(A)	1,0	-	0,5
40	(B)	0,5 A	0,5	0,5
20	(C)	0,5 B	0,5	0,5
10	(D)	0,5 C	0,5	0,5
5	(E)	0,5 D	0,5	0,5
2,5	(F)	0,5 E	0,5	0,5
1,25	(G)	0,5 F	0,5	0,5
0,0	(H)	-	0,5	0,5

Es werden jeweils Dreifachbestimmungen durchgeführt.

- 1) Jeweils 0,1 ml der verschiedenen Standardlösungen und 0,2 ml der Patientenserumproben werden mit 0,1 ml Puffer und 0,1 ml h-TSH-Antiserum im Teströhrchen gemischt.
- 2) Jeweils 0,2 ml der Patientenserumproben werden mit 0,05 ml Puffer und 0,1 ml h-TSH-Antiserum ins Teströhrchen pipetiert.
- 3) Die so entstandenen Inkubationsgemische werden für 16 - 24 h bei Raumtemperatur inkubiert.
- 4) Am 2. Tag erfolgt die Zugabe von 0,1 ml J125 h-TSH-Lösung in alle Röhrchen und von 0,1 ml Puffer in die die Standardlösung enthaltenden Röhrchen, sowie von 0,05 ml Puffer in die Röhrchen mit den Serumproben.
- 5) Alle Röhrchen werden nun wiederum für 16 - 24 h bei Raumtemperatur inkubiert.
- 6) Am 3. Tag gibt man 0,5 ml Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin-Suspension in jedes Teströhrchen.
- 7) Anschließend werden alle Röhrchen 3 h bei Raumtemperatur auf einen Rotator gedreht.
- 8) Nach dem anschließenden Zentrifugieren bei 3000 Upm für 5 - 10 min. wird der Überstand bis auf ca. 1mm abgesaugt. (Wasserstrahlpumpe)
- 9) Der im Röhrchen verbleibende Niederschlag wird mit verdünnter Pufferlösung (20 ml Puffer + 80 ml Wasser) gewaschen.
- 10) Nach neuerlichem Zentrifugieren wird wiederum abgesaugt.
- 11) Anschließend wird die Aktivität jedes Röhrchens gemessen (1 min. im Szintillations-Bohrloch).
- 12) Die prozentuale Impulsrate im Niederschlag (B) wird gegenüber dem Nullwert (B_0) errechnet, und die Patientenwerte, nach Aufstellen einer Standardkurve aus B_0/B und den einzelnen Standardkonzentrationen, abgelesen.

e) INDEX DER GESAMTBILANZ DER FREIEN JODHORMONE

Dieser Parameter wird nach der folgenden Formel ermittelt:

$$\text{Index der Gesamtbilanz (20)} = \frac{\text{Ges.T4} + 30 \times \text{Ges.T3 } (\mu\text{g\%})}{\text{S T3 U - Wert}}$$

Die unterschiedliche Behandlung von T3 und T4 in dieser Formel rührt aus dem verschiedenen physiologischen Verhalten der beiden Hormone im Stoffwechsel.

Die Einordnung der Gesamtbilanzwerte geschieht nach DOEPP, GREBE (20) wie folgt:

Hypothyreose	kleiner als	7,8
Grenzbereich		7,8 - 8,8
	unterer Normbereich	8,8 - 10,8
Euthyreose	mittlerer Normbereich	10,8 - 15,5
	oberer Normbereich	15,5 - 17,5
Grenzbereich		17,5 - 19,2
Hyperthyreose	größer als	19,2

f) T4/T3 - Ratio

Der Wert stellt den Quotienten aus dem T4- und T3-Testwert dar. Er gibt einen Einblick in die Konversionsrate von T4 zu T3.

Normalbereich: 50 - 80 (28, 48)

Niedrigere Werte weisen auf eine erhöhte, höhere Werte auf eine erniedrigte Konversionsrate hin.

g) DIVERGENZ

Die Divergenz stellt die Summe der Abweichungsbeträge von RT3 U und T4 zum Normalkollektiv dar. Sie berücksichtigt also das Verhalten sowohl des R T3 U- als auch des T4 - Wertes, und dient somit als Ergänzung der bereits genannten Testverfahren, wenn gleich anzumerken ist, daß es sich hierbei lediglich um eine errechnete Größe handelt.

MATHEMATISCH - STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die im Rahmen der vorn beschriebenen Tests gewonnenen Einzelergebnisse wurden unter dem Gesichtspunkt der Medikamenteneinnahme bestimmten Gruppen zugeordnet. Von diesen wurden jeweils Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) errechnet.

Ein Vergleich der Verteilungen verschiedener Präparategruppen wurde mit Hilfe des Student - Tests durchgeführt. Die statistische Analyse erfolgte dabei in zwei Schritten. Als erstes wurde mit Hilfe des F-Testes unterschieden, ob gleiche oder ungleiche Varianzen vorlagen, als nächstes wurde der T-Test unter Berücksichtigung der Varianzanalyse zur Ermittlung der Überschreitungswahrscheinlichkeit durchgeführt.

Einige Parameter wurden paarweise auf lineare Korrelation überprüft. Das Auffinden der am besten passenden Geraden geschah nach der Methode der kleinsten Fehlerquadratsumme.

Für einige Präparategruppen wurden die Ergebnisse des R T3 U- und des T4-Tests jeweils in Form einer Verteilungsellipse aufgetragen. Mittelpunkt und Hauptachsenabschnitte der einzelnen Ellipsen wurden durch die R T3 U- und T4-Mittelwerte und die jeweils doppelte Standardabweichung ($2s$) definiert.

Dieses Verfahren wurde erst vor kurzem von SANDEL et al. (76) durch computermäßige Auswertung als weitgehend der wahren Verteilung entsprechende geometrische Methode bestätigt.

ERGEBNISSE

Verhalten der einzelnen Testparameter bei den verschiedenen Patientenkollektiven gegenüber dem Normalkollektiv

Die im folgenden aufgeführten Ergebnisse beziehen sich neben dem Normalkollektiv auf folgende Patientenkollektive:
(s.Tab.1)

Kollektiv unter

Antikonzeptivamedikation (A)

Antituberkulotikamedikation (B)

Psychopharmakamedikation (C)

R T3 U - Test (s.Tab.7)

Die Kollektive A und B weisen gegenüber dem Normalkollektiv N signifikant niedrigere Mittelwerte auf (Tab.7).

N : - 1,582

A : - 6,786

B : - 3,081

Im F + T - Test liegt jeweils eine hoch signifikante Verschiedenheit der Verteilung vor (Tab.8, Abb. 10).

N - A : p kleiner 10^{-10}

N - B : p kleiner 10^{-6}

Das Kollektiv zeigt gegenüber dem Normalkollektiv eine weitgehend ähnliche Verteilung (Tab.7, Abb. 1,2).

C : - 1,811

Dieses Verhalten schlägt sich im F + T - Test als fehlende signifikante Verschiedenheit nieder (Tab. 8, Abb. 10).

N - C : p = 0,32

T4 - Test (s.Tab.7)

Das Kollektiv A zeigt gegenüber N einen signifikant höheren Mittelwert (Tab. 7).

N : 8,898

A : 10,434

Im F + T - Test sind beide Verteilungen hoch signifikant verschieden.

N - A : p kleiner 10^{-10} (Tab.8, Abb. 10)

Der jeweilige Mittelwert der Kollektive B und C findet sich gegenüber N signifikant erniedrigt (Tab. 7).

B : 7,426

C : 7,840

Der F + T - Test ergibt wiederum hochsignifikante Verschiedenheit (Tab. 8, Abb. 10).

N - B : p kleiner 10^{-9}

N - C : p kleiner 10^{-9}

Das Verhalten beider Testparameter ist in Form von Verteilungsellipsen graphisch aufgetragen (Abb.7) und verdeutlicht optisch das gezeigte Verhalten.

T3 - RIA - Test (s.Tab. 7, Abb.1, 4, 10, Tab. 8)

Kollektiv A liegt gegenüber N im Mittelwert signifikant höher.

N : 0,130

A : 0,188

Im F + T - Test findet sich eine sehr hohe signifikante Verschiedenheit der Verteilungen.

N - A : p kleiner 10^{-10}

Bei Kollektiv B findet sich der Mittelwert gegenüber N leicht erhöht.

B : 0,137

Im F + T - Test findet sich immerhin noch eine signifikante Verschiedenheit.

N - B : p = 0,049

Kollektiv C weist gegenüber N einen identischen Mittelwert auf

C : 0,130

Entsprechend findet sich signifikante Gleichheit beider Kollektive.

N - C : p = 0,99

Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone (s.Tab.7)

(Tab.7, 8, Abb. 1,5,10)

Kollektiv A liegt im Mittelwert gegenüber N signifikant höher.

N : 12,682

A : 14,279

N - A : p kleiner 10^{-10}

Die Kollektive B und C zeigen gegenüber N signifikant niedrigere Mittelwerte.

B : 11,356

C : 11,715

N - B : kleiner 10^{-9}

N - C : p = 0,022

TSH - Test (s.Tab.7,8, Abb.1,6,10)

Das Kollektiv B zeigt gegen N einen deutlich, Kollektiv A einen leicht erhöhten TSH - Mittelwert.

N : 3,152

B : 4,981

A : 3,509

Der F + T - Test zeigt entsprechend für ersteres Kollektiv eine hoch signifikant verschiedene Verteilung für letzteres eine signifikant verschiedene Verteilung.

N - B : p kleiner 10^{-9}

N - A : p = 0,025

Der Mittelwert des Kollektivs C liegt ähnlich dem des Normalkollektivs N und weist entsprechend im F + T - Test eine hochsignifikant gleiche Verteilung auf.

C : 3,120

N - C : p = 0,94

T₄ / T₃ - Ratio (s.Tab.7,8, Abb.10)

Bei diesem Parameter, der ein Maß für die Konversionsrate von T₄ zu T₃ darstellt, finden sich im F + T - Test mehr oder weniger signifikante Unterschiede der Verteilungen der einzelnen Patientenkollektive gegenüber dem Normalkollektiv (s. Abb.10, Tab.8).

Die Verteilung der einzelnen Patientenkollektive untereinander sind signifikant gleich. Alle Kollektivmittelwerte liegen jedoch in der Mitte des Normbereichs, der für die T₄/T₃-Ratio mit 50 - 80 (28) angegeben wird.

N : 70,505 A : 61,886 B : 62,901 C : 63,143

Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Testparameter bei den verschiedenen Patientenkollektiven

N		A		B		C	
R T3 U - Test							
-1,582	2,880	-6,786	3,387	-3,081	3,175	-1,811	2,773
T4 - Test							
8,898	1,386	10,434	2,028	7,426	1,552	7,840	1,334
T3 - RIA - Test							
0,130	0,025	0,188	0,060	0,137	0,030	0,130	0,037
T4 / T3 - Ratio							
70,505	17,098	61,886	21,609	62,901	19,459	63,143	17,860
Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone							
12,682	1,912	14,279	2,270	11,356	1,524	11,715	1,912
TSH - RIA - Test							
3,152	1,875	3,509	2,101	4,981	2,222	3,120	1,472

N	Normalpatientenkollektiv
A	Patientenkollektiv unter Einnahme von Antikonzeptiva
B	Patientenkollektiv unter Einnahme von Antituberkulotika
C	Patientenkollektiv unter Einnahme von Psychopharmaka

Tabelle 7

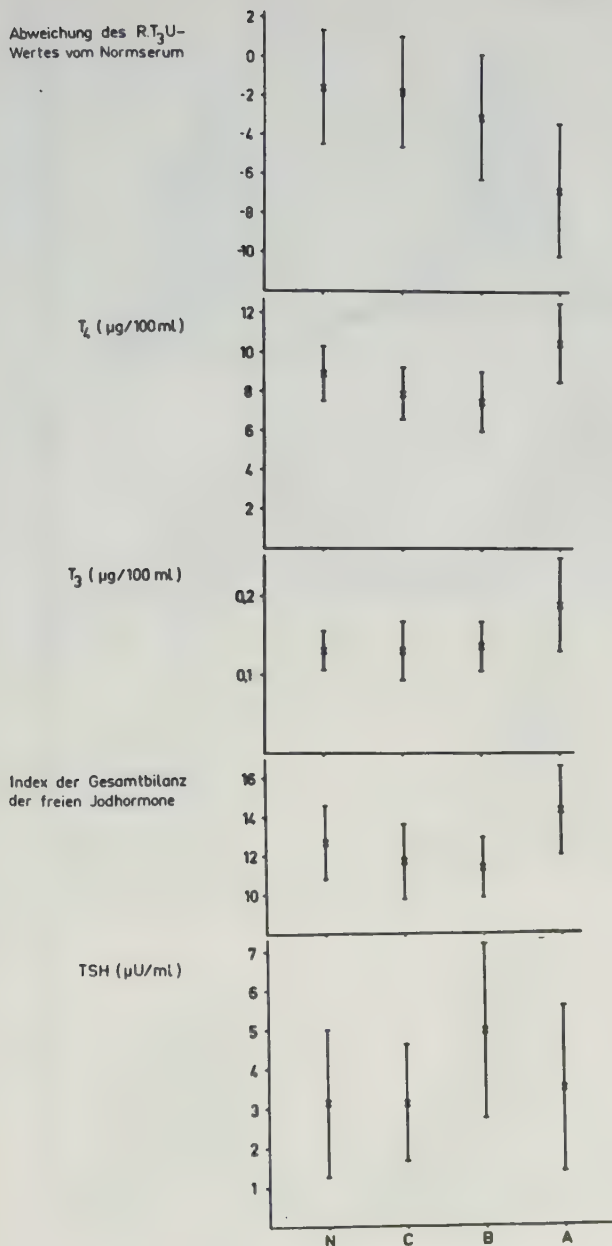


Abbildung 1

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der einzelnen Testparameter bei den verschiedenen Patientenkollektiven

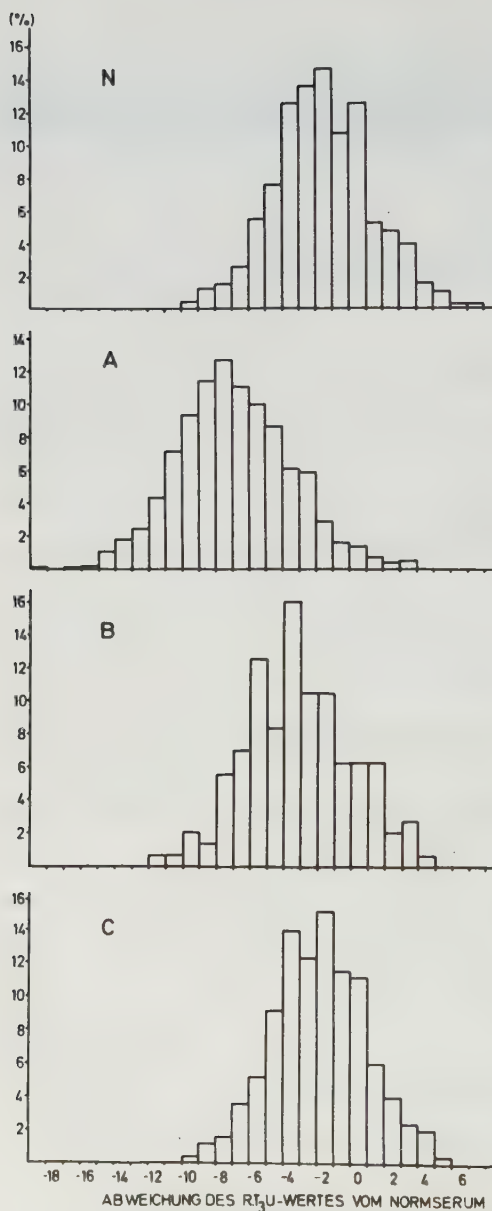


Abbildung 2

Häufigkeitsverteilung der ermittelten Testwerte für die verschiedenen Patientenkollektive

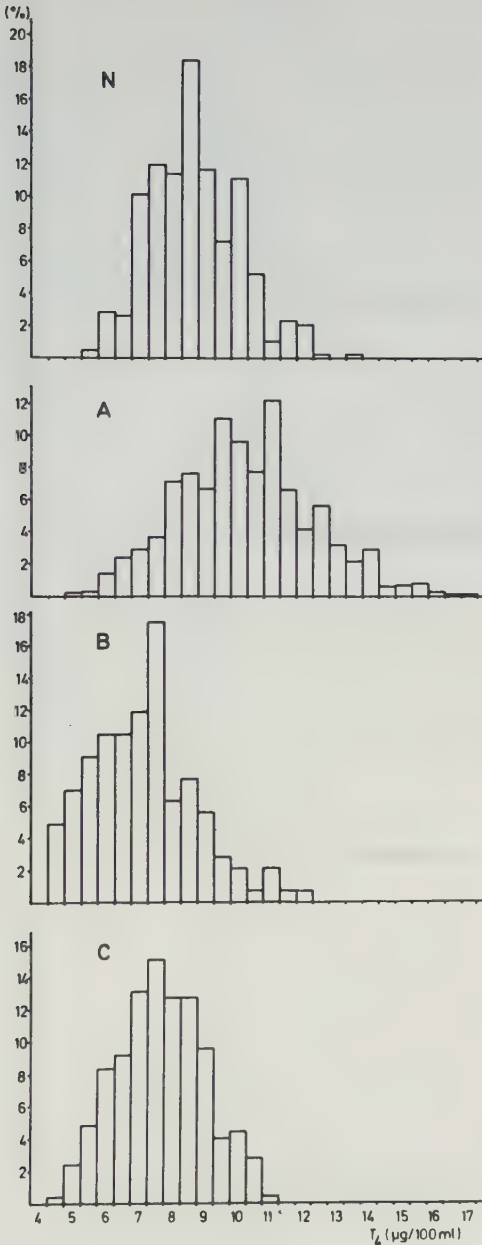


Abbildung 3

Häufigkeitsverteilung der ermittelten Testwerte für die verschiedenen Patientenkollektive

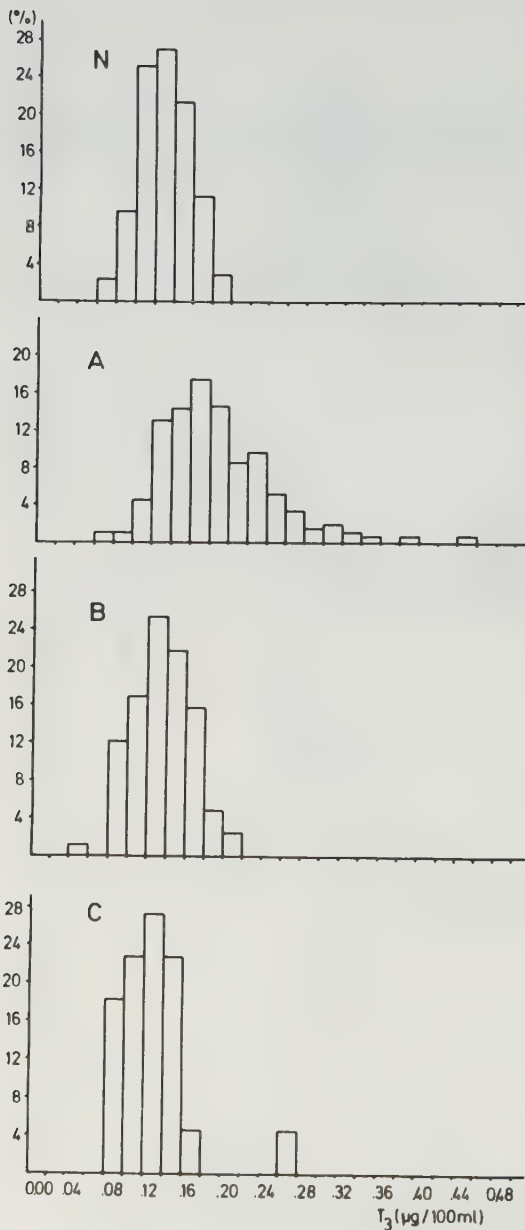


Abbildung 4

Häufigkeitsverteilung der ermittelten Testwerte für die verschiedenen Patientenkollektive

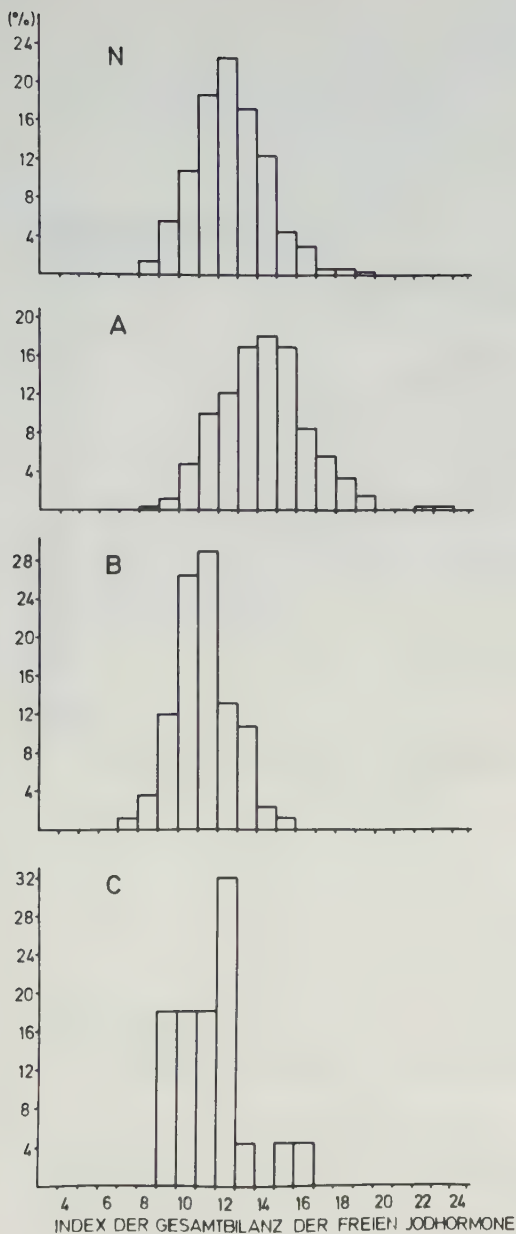


Abbildung 5

Häufigkeitsverteilung der ermittelten Testwerte für die verschiedenen Patientenkollektive

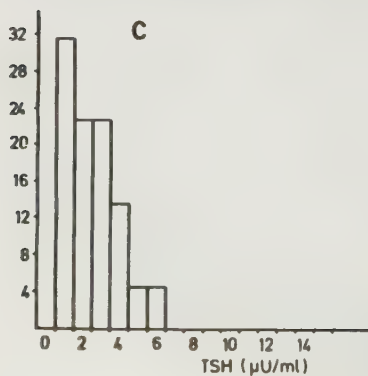
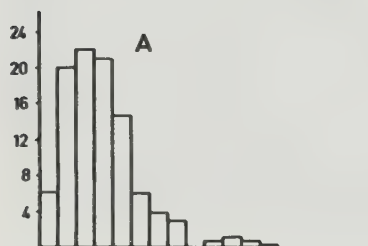
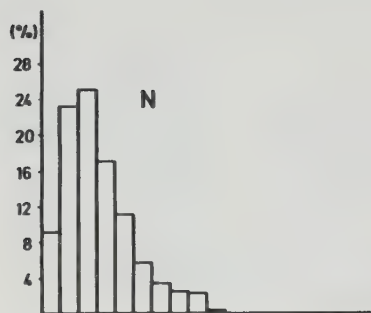


Abbildung 6

Häufigkeitsverteilung der ermittelten Testwerte für die verschiedenen Patientenkollektive

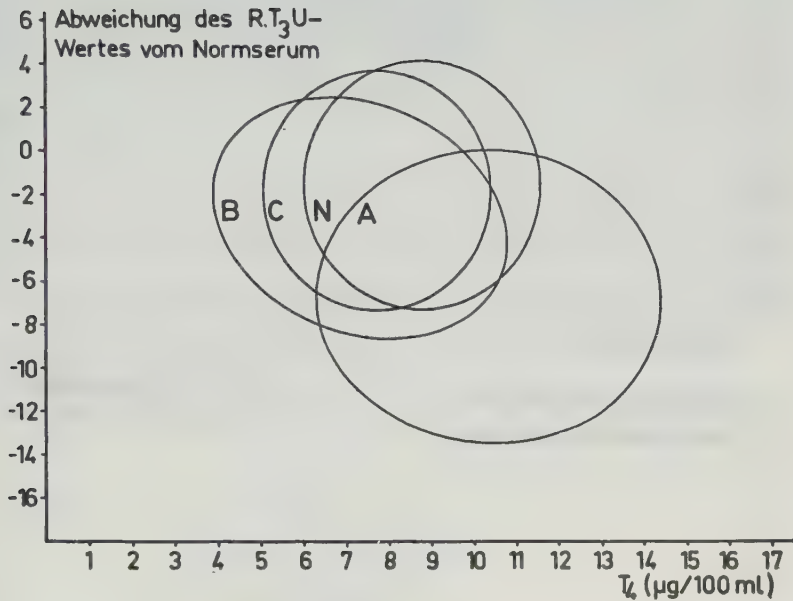


Abbildung 7

Verteilungsellipsen der verschiedenen Patientenkollektive.

Die geometrische Charakteristik der einzelnen Ellipsen ist durch die R T₃ U - und T₄ - Mittelwerte, sowie durch die jeweils doppelte Standardabweichung (2 s) definiert.

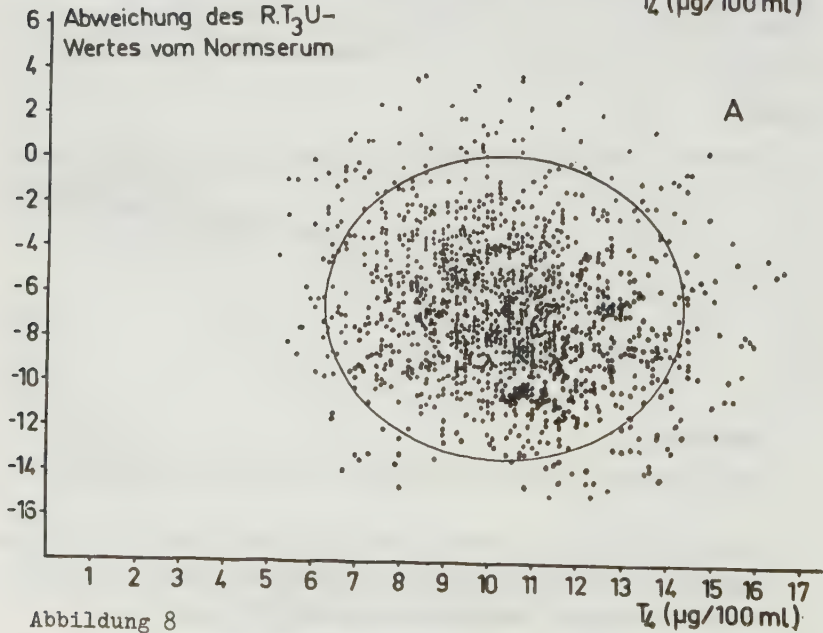
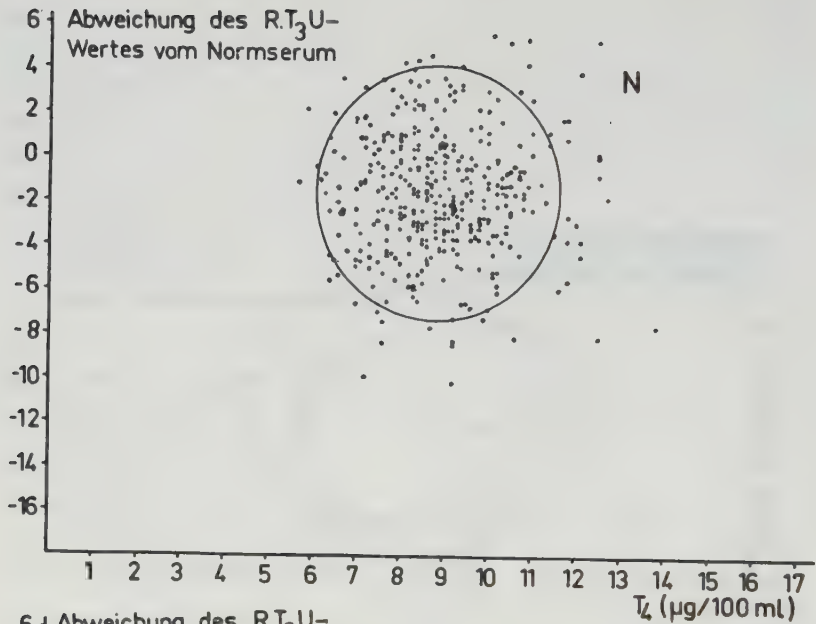


Abbildung 8

Gegenüberstellung der R T₃ U - und T₄ - Werte bei den verschiedenen Kollektiven.

Die eingezeichneten Ellipsen sind in ihrer geometrischen Charakteristik durch den R T₃ - und T₄ - Mittelwert ($\bar{x}$) und die jeweils doppelte Standardabweichung ($2s$) definiert.

Abweichung des R.T₃U-
Wertes vom Normserum

- 33 -

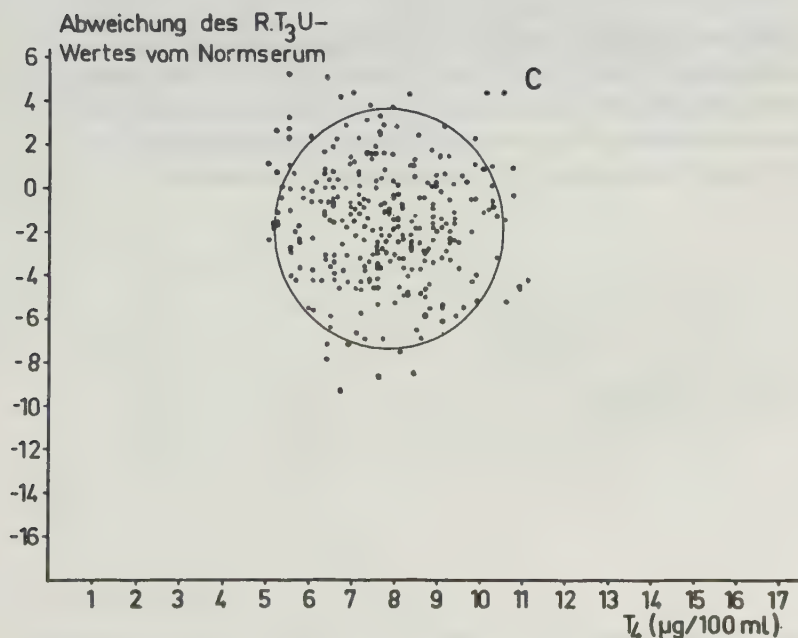
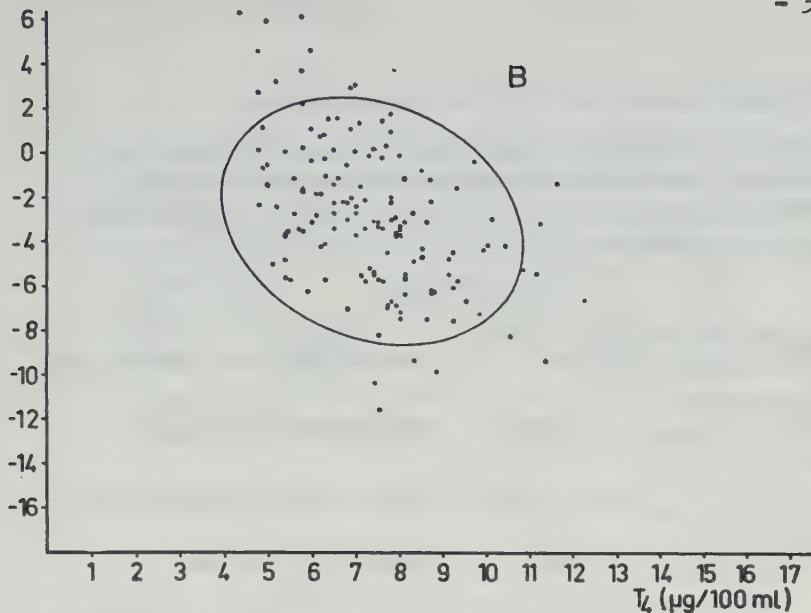


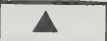
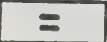
Abbildung 9

Gegenüberstellung der R T₃ U - und T₄ - Werte bei den verschiedenen Kollektiven.

Die einzelnen Ellipsen sind in ihrer geometrischen Charakteristik durch den R T₃ U - und T₄ - Mittelwert ($\bar{x}$) und die jeweils doppelte Standardabweichung (2s) definiert.

Zur Interpretation der F + T - Testergebnisse:

Die bei der Prüfung auf signifikante Verschiedenheit oder Gleichheit zwischen den einzelnen Patientenkollektiven jeweils gefundenen Werte werden verschiedenen Signifikanzbereichen zugeordnet.

		$p < 0,01$	hoch signifikant verschieden
		$p < 0,05$	signifikant verschieden
		$p 0,05 - 0,50$	keine sichere Signifikanz
		$p > 0,50$	signifikant gleich

Die in den Tabellenüberschriften verwendeten Zahlen- und Buchstabensymbole bezeichnen die einzelnen Patientenkollektive. Ihre Bedeutung ist in tabellarischer Form am Anfang der entsprechenden Kapitel über die jeweiligen Patientenkollektive unter Einnahme bestimmter Medikamente näher erläutert.

T 4 - Test		N	A	B	C	R T3 U - Test
	N		● ●	● ●		
	A	▲ ▲		● ●	● ●	
	B	▲ ▲	▲ ▲		● ●	
	C	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲		

Gesamtbilanz- index		N	A	B	C	T 3 - RIA - Test
	N		● ●	●	=	
	A	▲ ▲		● ●	● ●	
	B	▲ ▲	▲ ▲			
	C	▲	▲ ▲			

T 4 / T 3 - Ratio		N	A	B	C	TSH - RIA - Test
	N		●	● ●	=	
	A	▲ ▲		● ●		
	B	▲ ▲	=		● ●	
	C	▲	=	=		

Abbildung 10

F + T - Testergebnisse bei den verschiedenen Patientenkollektiven und Testparametern.

T 4 - Test		N	A	B	C
	N		$< 10^{-10}$	$< 10^{-6}$	.32
	A	$< 10^{-10}$		$< 10^{-9}$	$< 10^{-10}$
	B	$< 10^{-9}$	$< 10^{-10}$		$< 10^{-4}$
	C	$< 10^{-9}$	$< 10^{-10}$	.006	

R T3 U - Test

Gesamtbilanz index		N	A	B	C
	N		$< 10^{-10}$	.049	.99
	A	$< 10^{-10}$		$< 10^{-9}$	$< 10^{-6}$
	B	$< 10^{-9}$	$< 10^{-10}$		.41
	C	.022	$< 10^{-6}$	.36	

T 3 - RIA -
Test

T 4 / T 3 - Ratio		N	A	B	C
	N		.025	$< 10^{-9}$	.94
	A	$< 10^{-7}$		$< 10^{-7}$	.26
	B	$< 10^{-3}$	.70		$< 10^{-3}$
	C	.051	.79	.96	

TSH - RIA -
Test

Tabelle 8

F + T - Testergebnisse bei den verschiedenen Patientenkollektiven und Testparametern.

ERGEBNISSE

Verhalten der genannten Testparameter bei den einzelnen Präparategruppen im Rahmen verschiedener Patientenkollektive gegenüber dem Normalkollektiv und untereinander.

Antikonceptiva - Einzelpräparate

R T3 U - Test

Ähnlich dem Mittelwert für die Gesamtgruppe aller Antikonceptivapräparate zeigen auch die Mittelwerte der Einzelpräparategruppen gegenüber dem Normalkollektiv fast durchweg erniedrigte Werte (Tab.9), wobei im F + T - Test in vielen Fällen signifikante Verschiedenheit besteht (Tab.12-14, Abb. 13-15).

Eine Ausnahme macht die Präparategruppe 1, die sich aus den reinen Gestagenpräparaten Exlutona^R und Micronovum^R zusammensetzt. Sie zeigt eine dem Normalkollektiv gleiche Verteilung (Abb.11).

Die einzelnen Präparategruppen weisen auch im Vergleich untereinander teilweise erhebliche Unterschiede auf, was durch den F + T - Test bestätigt wird (Tab.12-14, Abb.13-15). Im folgenden werden die Antikonceptivapräparate nun auf Abhängigkeit ihrer in vitro-Werte von verschiedenen hormonellen Parametern untersucht. Die bereits oben erwähnte Gruppe 1 wird hiervon ausgenommen, da sie wie bereits gesagt nur aus einem Gestagenanteil besteht, während die übrigen Präparate eine Kombination aus Östrogen - und Gestagenanteil darstellen.

Die Korrelation mit folgenden Parametern wird untersucht: (Tab.19) (87)

Östrogenmenge in mg/Zyklus

Östrogenpotenz

Gestagenmenge in mg/Zyklus

Gestagenpotenz

Leitzahl

Ferner wird noch ein möglicher spezifischer Einfluß einzelner Gestagenarten überprüft.

1) KORRELATIONSPRÜFUNG FÜR ALLE PRÄPARATE

Ergebnisse siehe Tabelle 20

Die beste Korrelation ergibt sich für die Östrogenmenge, mit $r = 0,81$ und $p = \text{kleiner } 0,001$.

Für die Östrogenpotenz findet sich eine schlechtere Korrelation ($r = 0,51$, p kleiner $0,05$), für die übrigen Parameter liegen die r - Werte unterhalb des statistisch signifikanten Niveaus.

2) GRUPPEN MIT GLEICHER ÖSTROGENMENGE

a) Verteilung der Einzelpräparate unter dem Aspekt des Gestagenanteils.

Neben der bereits beschriebenen Abhängigkeit der R T3 U - Werte von der Östrogenmenge/Zyklus bestehen wahrscheinlich aber noch andere beeinflussende Faktoren.

Faßt man nämlich Präparate mit in etwa gleicher Östrogenmenge in Gruppen zusammen, so zeigen sich in den Verteilungen teilweise erhebliche Differenzen, wie der F + T - Test bestätigt (Abb. 13-15, Tab. 12-14).

Ein bisher noch weitgehend unberücksichtigter Faktor ist die Art des in den jeweiligen Präparaten enthaltenen Gestagens (F + T - Testergebnisse siehe Tab. 12-14, Abb. 13-15).

Gruppe 1 (Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg/Zyklus)

D-Norgestrel : Microgynon^R(- 4,735)

Norethisteronacetat: Neorlest^R(- 7,766)

Lynestrenol: Yermonil^R(- 6,880)

Norethisteron: Ovysmen^R(- 8,537)

Für alle Präparate existieren in dieser Gruppe keine Vergleichspräparate der jeweils gleichen Gestagengruppe.

Gruppe 2 (Östrogenmenge 1,05 - 1,1 mg/Zyklus)

D-Norgestrel: Neogynon^R(- 4,973), Sequilar^R(-6,911)

sind gegeneinander signifikant verschieden.

D,L-Norgestrel: Eugynon^R(-6,038), kein Vergleichspräparat

Norethisteronacetat: Etalontin^R(-6,445), Sinovula^R(-7,08),

Anovlar^R(-7,57), Orlest^R(-7,712). Die Präparate zeigen

untereinander keine signifikant verschiedenen Verteilungen,

Lynestrenol: Lyndiol^R(-6,862), Ovanon^R(ÄÖ)(-7,297), Anacyclin^R(ÄÖ)(-7,496), keine signifikante Verschiedenheit.

Norethisteron: Ortho-Novum 1/50^R(-7,354) keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Planovin^R(-8,100 keine Vergleichspräparate

Gruppe 3 (Östrogenmenge 1,68 - 1,685 mg / Zyklus

Lynestrenol: Ovanon^R(M)(-7,549)

Norethisteron: Ortho-Novum 1/80^R(-7,107)

Für beide Präparate gibt es keine Vergleichspräparate der gleichen Gestagengruppe.

Gruppe 4 (Östrogenmenge 2,1 - 2,3 mg /Zyklus)

Lynestrenol: Anacyclin^R(M) (-8,591), keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Oraconal^R(-7,835), Tri Ervonum^R(-9,824)

Zwischen beiden Präparaten besteht signifikante Verschiedenheit.

Äthinodioldiacetat: Ovulen^R(-8,85), kein Vergleichspräparat.

Chlormadinonacetat: Aconcen^R(-11,125); Estirona^R(-11,925)

Zwischen beiden Präparaten besteht signifikant gleiche Verteilung.

Die Mittelwerte der aus den oben aufgeführten Präparaten in jeder Östrogengruppe (1-4) gebildeten Gestagengruppen (Tab.28) finden sich in Tabelle 29, Abbildung 28.

Dabei fallen drei Gestagenarten deutlich und auch im F + T - Test signifikant aus der Reihe der Gestagengruppen heraus. Es sind dies D-Norgestrel, D,L-Norgestrel und Chlormadinonacetat. Alle übrigen Gestagenarten weisen untereinander sowohl ähnliche Mittelwerte auf, als auch zeigen sie im F + T - Test keine signifikant verschiedenen Verteilungen, lediglich in Gruppe 1 ist G4 von G5 mäßig signifikant verschieden, was aber am ehesten auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen sein dürfte, denn in den anderen Östrogengruppen treten signifikante Unterschiede

- 40 - zwischen beiden Gestagenarten nicht auf (Abb.28-30, Tab.32-33). Die spezifischen Wirkungen der drei genannten Gestagene führen im Fall von D-Norgestrel, D,L-Norgestrel zu einer - antiöstrogenen - Zusatzwirkung, im Fall von Chlormadinonacetat zu einer den Östrogeneinfluß verstärkenden - coöstrogenen - Zusatzwirkung.

Die genannten Gestagene verfälschen daher die durchgeführten Korrelationsberechnungen. Es kommt in diesem Zusammenhang noch ein weiterer Faktor hinzu; die diese Gestagene enthaltenden Präparate zeigen bei diametral entgegengesetzten R T3 U - Werten ähnliche Werte für die Parameter Gestagenpotenz und Leitzahl (Tab.19), dies gilt auch für Äthinodioldiacetat, bei dem keine sichere Eigenwirkung bezüglich des R T3 U - Wertes festzustellen war.

3) KORRELATIONSPRÜFUNG OHNE DIE GESTAGENE MIT SPEZIFISCHER WIRKUNG (D-NORGESTREL, D,L-NORGESTREL, CHLORMADENONACETAT, ÄTHINODIOLDIACETAT⁺)

Die neuen Berechnungen zeigen bezüglich der östrogenen Parameter keine wesentlichen Veränderungen, die Annäherung der beiden ist auf den Fortfall der oben genannten Präparate mit konsekutiver Angleichung beider Parameter zurückzuführen (Tab.21, Abb. 20).

Für die gestagenen Parameter ergeben sich jetzt signifikant gute Korrelationswerte, dabei reziprok den östrogenen Parametern (Tab.21).

Gestagenmenge ($r=-0,70$)

Gestagenpotenz ($r=-0,60$)

Leitzahl ($r=-0,67$) (Abb.21)

Die weitgehende Übereinstimmung der drei Parameter hat seine Ursache in einer weitgehenden Annäherung der drei Parameter durch Fortfall der Präparate mit extremen Gestagenpotenz-bzw. Leitzahlwerten.

4) ABGRENZUNG DER EINFLÜSSE DER PARAMETER ÖSTROGENMENGE, GESTAGENMENGE UND DER GESTAGENART VONEINANDER

a) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart div.
(nur solche mit ähnl. Verteil.) (Tab.22,23, Abb.23)

In den Östrogenmengengruppen 1 und 2 zeigt sich eine gute,

⁺betrifft bei diesem Gestagen nur die Parameter Gestagenpotenz, Leitzahl

reziproke Abhängigkeit von der Gestagenmenge, d.h. mit steigender Gestagenwirkung nimmt der R T₃ U - Wert zu, die Abweichung vom Wert des Normserums also ab (Korrelationsergebnisse siehe Tab. 23).

b) Östrogenmenge /Gestagenmenge konst./Gestagenart div.

Es findet sich eine signifikante Abhängigkeit von der Östrogenmenge. Mit steigender Östrogenmenge nimmt der R T₃ U - Wert ab, die Differenz zum Normserum also zu (Korrelationsergebnisse siehe Tab.24).

c) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart konst.
(Tab.25,26, Abb. 25)

In den beiden Gruppen mit übereinstimmender Östrogenmenge und jeweils gleichem Gestagenanteil findet sich eine signifikante, reziproke Abhängigkeit des R T₃ U - Wertes von der Gestagenmenge (Korrelationsergebnisse siehe Tab. 26).

d) Östrogenmenge /Gestagenmenge konst./Gestagenart konst.

In beiden Gruppen mit jeweils gleicher Gestagenmenge und gleichem Gestagenanteil ergibt sich eine signifikante Abhängigkeit des R T₃ U - Wertes von der Östrogenmenge (Tab.27).

e) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge konst./Gestagenart
(Tab.31)

In der ersten der beiden Gruppen wird unter den genannten Bedingungen das Verhalten der Gestagene Norethisteron und Lynestrenol untersucht. Es findet sich ein ähnlicher Mittelwert, im F + T - Test ist die Verteilung beider Gestagene signifikant gleich ($p=0,84$)(Tab.12).

In den anderen Gruppen findet sich ebenfalls eine Ähnlichkeit der Mittelwerte der Gestagene Norethisteronacetat und Lynestrenol, im F + T - Test zeigt sich eher eine Tendenz zu signifikanter Gleichheit der Verteilung ($p=0,32$)(Tab.12).

Die gefundenen Ergebnisse bestätigen die Vermutung eines weitgehend ähnlichen Verhaltens der Gestagene der Mittelgruppe (Norethisteronacetat, Lynestrenol, Norethisteron).

T 4 - Wert

Die Einzelpräparategruppen zeigen wie die Gesamtgruppe der Antikonzeptivpräparate erhöhte T4-Werte gegenüber dem Normalkollektiv (Tab.9), diese sind in vielen Fällen im F + T - Test signifikant (Tab.12-14, Abb.13-15). Eine Ausnahme macht auch hier wiederum die Präparategruppe 1 (Exlutona^R, Micronovum^R), die einem dem Normalkollektiv ähnlichen Wert (8,525) (Abb.11) aufweist. Untereinander zeigen die Einzelpräparategruppen auch beim T4-Wert Differenzen ihrer Mittelwerte, was wiederum durch den F + T - Test offenbar wird (Tab.12-14, Abb. 13-15). Die Untersuchung auf Abhängigkeit des T4-Wertes von den bereits weiter oben genannten hormonellen Parametern erfolgt in gleicher Weise wie schon beim R T3 U - Test.

1) KORRELATIONSPRÜFUNG FÜR ALLE PRÄPARATE

Ergebnisse siehe Tabelle 20

Die Werte für den Korrelationskoeffizienten (r) liegen in allen Fällen unterhalb des statistisch signifikanten Niveaus. Es besteht demnach beim T4-Wert auch keine sichere Abhängigkeit von der Östrogenmenge, zumindestens bei Berücksichtigung aller Präparate, mehr.

2) GRUPPEN MIT GLEICHER ÖSTROGENMENGE

a) Verteilung der Einzelpräparate unter dem Aspekt des Gestagenanteils

F + T - Testergebnisse: Tabelle 12 - 14, Abbildungen 13 - 15
Gruppe 1 (Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg/Zyklus)

D-Morgestrel: Microgynon^R(10,257)

Norethisteronacetat: Neorlest^R(9,216)

Lynestrenol: Yermonil^R(10,733)

Norethisteron: Ovysmen^R(11,516)

Für alle Präparate existieren in dieser Gruppe keine Vergleichspräparate der jeweils gleichen Gestagengruppe.

Gruppe 2 (Östrogenmenge 1,05 - 1,1 mg/Zyklus)

D-Norgestrel: Neogynon^R(9,857) und Sequilar^R(11,200) sind in ihren Verteilungen hoch signifikant voneinander verschieden (p kleiner 10^{-4}).

D,L - Norgestrel: Eugynon^R(9,927), kein Vergleichspräparat vorhanden.

Norethisteronacetat: Etalontin^R(10,113), Sinovula^R(10,920), Anovlar^R(9,270), Orlest^R(10,762). Zwischen den Präparaten finden sich keine signifikant verschiedenen Verteilungen außer zwischen Anovlar^R und Orlest^R.

Lynestrenol: Lyndiol^R(10,321), Ovanon^R(ÄÖ) (10,783), Anacyclin^R(ÄÖ) (11,156). Zwischen Lyndiol^R und den beiden übrigen Präparaten besteht signifikante Verschiedenheit, zwischen Ovanon^R(ÄÖ) und Anacyclin^R(ÄÖ) besteht keine Signifikanz.

Norethisteron: Ortho-Novum 1/50^R(10,860), keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Planovin^R(11,012), keine Vergleichspräparate.

Gruppe 3 (Östrogenmenge 1,68 - 1,685 mg/Zyklus)

Lynestrenol: Ovanon^R(M) (10,573), keine Vergleichspräparate.

Norethisteron: Ortho-Novum 1/80^R(11,587), keine Vergleichspräparate.

Gruppe 4 (Östrogenmenge 2,1 - 2,3 mg/Zyklus)

Lynestrenol: Anacyclin^R(M) (11,153), keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Oraconal^R(10,619), Tri Ervonum^R(11,098).

Zwischen beiden Präparaten besteht eine schwach signifikante Verschiedenheit.

Äthinodioldiacetat: Ovulen^R(10,305), keine Vergleichspräparate.

Chlormadinonacetat: Aconcen^R(13,206), Estirona^R(12,625).

Zwischen beiden Präparaten besteht signifikante Gleichheit der Verteilung ($p=0,62$).

Die Mittelwerte der aus den oben aufgeführten Präparaten in jeder Gruppe bestimmter Östrogenmenge gebildeten Gestengruppen (Tab. 28) finden sich in Tabelle 29, Abb. 28.

Dabei fällt auf, daß die teilweise recht deutlichen Unterschiede zwischen einzelnen Gestagenverteilungen geringer geworden sind. Lediglich das Gestagen Chlormadinonacetat weicht hoch signifikant gegenüber den übrigen Gestagengruppen nach oben ab.

Vor allem die Unterschiede der Gestagene der Norgestrelgruppe (D-Norgestrel, D,L-Norgestrel) zu den übrigen Gestagenen sind kleiner geworden.

In der Gruppe 2 der Östrogenmenge zeigen die Gestagene D-Norgestrel, D,L-Norgestrel und Norethisteronacetat ähnliche Mittelwerte, es besteht keine signifikante Verschiedenheit. Die gilt für D-Norgestrel und Norethisteronacetat ebenso in Gruppe 1 (Abb.28-30, Tab.32-33).

Die Gestagene Lynestrenol, Norethisteron und Megestrolacetat zeigen in den einzelnen Gruppen der verschiedenen Östrogenmengen ebenfalls ähnliche Mittelwerte, es bestehen bis auf die Gruppe 3 (Lynestrenol und Norethisteron) keine signifikant verschiedenen Verteilungen. Zwischen diesen beiden Gruppierungen bestehen in den meisten Fällen, zumindest dort, wo genügend große Fallzahlen vorliegen, signifikante Unterschiede. Es gibt Übergänge, vorwiegend dort, wo nur geringe Fallzahlen auf eine Gestagengruppe entfallen.

Doch wie bereits oben gesagt, die Unterschiede zwischen den einzelnen Gestagengruppen sind nicht mehr so groß, wie noch beim R T₃ U - Test. Es deutet diese Entwicklung darauf hin, daß möglicherweise für den T₄-Test eine signifikante Abhängigkeit von der Gestagenmenge besteht, die bei größeren Unterschieden in der Dosis bezüglich dieses Parameters auch innerhalb des gleichen Gestagentyps unter Umständen zu signifikant verschiedenen Verteilungen führen kann. Wie beim R T₃ U - Test werden auch beim T₄-Test zur weiteren Berechnung der Korrelationen die Gestagene der Norgestrelgruppe, das Chlormadinonacetat und für Gestagenpotenz und Leitzahl auch wiederum das Äthinodioldiacetat herausgenommen. Die Gestagene der Norgestrelgruppe unterscheiden sich zwar nicht mehr wesentlich von den übrigen Gestagenen, aber das Verhältnis zwischen T₄-Wert und

Gestagenmenge ist bei ihnen - ähnlich wie beim Chlormadinonacetat - genau umgekehrt wie bei den übrigen Präparaten (Tab.19), so daß für diese Gestagengruppen doch wiederum ein spezifischer, sich von den anderen Gestagenen unterscheidender Effekt angenommen werden muß, der sich im übrigen für Chlormadinonacetat ja bereits aus der Verteilung der Gestagengruppen zueinander ergibt.

3) KORRELATIONSPRÜFUNG OHNE DIE GESTAGENE MIT SPEZIFISCHER WIRKUNG (D-NORGESTREL, D,L-NORGESTREL, CHLORMADINONACETAT, ÄTHINODIOLDIACETAT⁺)

Die durchgeführten Berechnungen zeigen bezüglich der östrogenen Parameter eher noch eine Verschlechterung der Korrelation, während diese für die gestagenen Parameter deutlich zunimmt und signifikant wird.

Ergebnisse siehe Tabelle 21, Abbildung 20

Die Diskrepanz zwischen der Gestagenmenge und den beiden anderen gestagenen Parametern resultiert aus dem Verhalten des Präparates Ovulen^R(Äthinodioldiacetat), das bei den beiden letzteren Parametern eliminiert worden ist (siehe oben), nicht jedoch bei der Gestagenmenge, wo es sich nur schlecht in die Korrelation einordnen läßt (Tab.19).

4) ABGRENZUNG DER EINFLÜSSE DER PARAMETER ÖSTROGENMENGE, GESTAGENMENGE UND DER GESTAGENART VONEINANDER

a) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart div.
(Tab.22,23, Abb.23)

In den Gruppen 2 und 3 (Östrogenmenge) findet sich eine signifikante Abhängigkeit des T₄-Wertes von der Gestagenmenge, die allerdings reziproker Natur ist, d.h. mit steigender Gestagenmenge nimmt der T₄-Wert ab.

In den Gruppen 1 und 4 zeichnet sich keine sichere Tendenz ab.

Ergebnisse siehe Tabelle 23

b) Östrogenmenge /Gestagenmenge konst./Gestagenart div.

Es kann keine Abhängigkeit des T₄-Wertes von der Östrogenmenge festgestellt werden (Tab. 24).

⁺betrifft bei diesem Gestagen nur die Parameter Gestagenpotenz und Leitzahl

c) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge / Gestagenart konst.

Es besteht signifikante, reziproke Abhängigkeit des T₄-Wertes sowohl bei Norethisteronacetat als auch bei Lynestrenol (Tab.26, Abb.25).

d) Östrogenmenge / Gestagenmenge konst./Gestagenart konst.

Auch hier ist keine Abhängigkeit des T₄-Wertes von der Östrogenmenge nachweisbar (Tab.27).

e) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge konst./Gestagenart
(Tab.31)

In der ersten der beiden Gruppen sind die Gestagene Norethisteron und Lynestrenol gegenübergestellt worden. Beide zeigen eine ähnliche Verteilung, im F + T - Test ist keine Verschiedenheit nachweisbar, es besteht eher eine Tendenz zur Gleichheit ($p=0,41$) (Tab.12).

In der zweiten Gruppe werden Norethisteronacetat und Lynestrenol miteinander verglichen. Beide weisen ähnliche Mittelwerte auf, der F + T - Test zeigt sogar signifikant gleiche Verteilungen ($p=0,62$) (Tab.12).

Diese gefundenen Ergebnisse bestätigen die vorhin geäußerte Vermutung, daß bei der Mehrzahl der Gestagene weniger die Gestagenart, als vielmehr die Gestagenmenge das Verhalten vieler Präparate beeinflusst. Das könnte auch möglicherweise der Grund für die mehrfach beobachtete Tatsache sein, daß Präparate der gleichen Gestagenart zueinander signifikant verschieden sind, eben weil sie sich in der Gestagenmenge unterscheiden.

Divergenz

Der Divergenz-Wert stellt eine rechnerische Größe dar, die man als Summe der Abweichungen des R T3 U - und des T4-Wertes vom Normalen (Normalkollektiv) definieren kann. Da die Divergenz fast durchweg aus gleich großen Kollektiven von R T3 U - und T4 - Test errechnet wurde, ist auf eine Einzelbestimmung verzichtet worden, es wurde demgegenüber jeweils die Divergenz anhand der beiden Mittelwerte (R T3 U -, T4-Test) einer jeden Präparategruppe ermittelt. Aus diesen Gründen entfällt der F + T - Test, da keine Verteilung eines jeden Präparates mit Standardabweichung bestimmt wurde.

Daß auch zwischen den Divergenzwerten der einzelnen Präparategruppen teilweise erhebliche Unterschiede bestehen, zeigt die Tabelle 9.

1) KORRELATIONSPRÜFUNG FÜR ALLE PRÄPARATE

Ergebnisse siehe Tabelle 20

Die beste Korrelation ergibt sich für die Östrogenmenge mit $r = 0,73$ und einer Signifikanz von p kleiner als 0,001. Die Werte für die übrigen Parameter liegen deutlich darunter, wobei für die gestagenen Parameter wiederum eine Umkehrung des Vorzeichens der Korrelation zu sehen ist.

2) GRUPPEN MIT GLEICHER ÖSTROGENMENGE

a) Verhalten der Einzelpräparate zueinander unter dem Aspekt der Zugehörigkeit zur gleichen Gestagenart

Gruppe 1 (Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg/Zyklus)

D - Norgestrel: Microgynon^R(4,512)

Norethisteronacetat: Neorlest^R(6,502)

Lynestrenol: Yvermonil^R(7,133)

Norethisteron: Ovysmen^R(9,573)

Für alle Präparate existieren in dieser Gruppe keine Vergleichspräparate der jeweils gleichen Gestagengruppe.

Gruppe 2 (Östrogenmenge 1,05 - 1,1 mg/Zyklus)

D-Norgestrel: Neogynon^R(4,350), Sequilar^R(7,631). Es besteht eine deutliche Differenz zwischen beiden Präparaten.
D,L-Norgestrel: Eugynon^R(5,485), keine Vergleichspräparate.
Norethisteronacetat: Etalontin^R(6,078), Sinovula^R(7,520), Anovlar^R(6,360), Orlest^R(7,994). Kleine bis mittlere Unterschiede zwischen den einzelnen Präparaten.
Lynestrenol: Lyndiol^R(6,703), Ovanon^R(ÄÖ)(7,600), Anacyclin^R(ÄÖ)(8,172). Deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Präparaten.

Norethisteron: Ortho-Novum^R1/50 (7,734), keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Planovin^R(8,632), keine Vergleichspräparate.

Gruppe 3 (Östrogenmenge 1,68 - 1,685 mg/Zyklus)

Lynestrenol: Ovanon^R(M) (7,642)

Norethisteron: Ortho-Novum^R1/80 (8,214)

Es sind keine Vergleichspräparate vorhanden.

Gruppe 4 (Östrogenmenge 2,1 - 2,3 mg/Zyklus)

Lynestrenol: Anacyclin^R(M) (9,264), keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Oraconal^R(7,974), Tri Ervonum^R(10,442).

Es zeigt sich zwischen beiden Präparaten ein sehr großer Unterschied.

Äthinodioliacetat: Ovulen^R(8,675), keine Vergleichspräparate.

Chlormadinonacetat: Aconcen^R(13,851), Estirona^R(14,070).

Zwischen den beiden Präparaten bestehen keine Unterschiede.

b) Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Gestagengruppen

Ergebnisse siehe Tabelle 29

Deutliche Unterschiede zwischen den Gestagenen der Norgestrelgruppe und den übrigen finden sich in den Gruppen 1 und 2.

Die Gestagene Norethisteronacetat, Lynestrenol, Norethisteron zeigen höhere Werte, wobei sich gegenüber den letztgenannten

Gestagenen das Norethisteron wiederum etwas nach oben absetzt (Gruppe 1 - 3). Eine ähnliche Tendenz zeigt in Gruppe 2 das Megestrolacetat, während es sich in Gruppe 4 nicht wesentlich von Lynestrenol unterscheidet. Den mit Abstand höchsten Divergenzwert zeigt die Gestagengruppe Chlormadinonacetat, der gegenüber den Werten der Norgestrelgruppe etwa das Dreifache erreicht.

3) KORRELATIONSPRÜFUNG OHNE DIE GESTAGENE MIT SPEZIFISCHER WIRKUNG (D - NORGESTREL, D,L - NORGESTREL, CHLORMADINON-ACETAT, ÄTHINODIOLDIACETAT⁺)
(Tabelle 21, Abbildungen 20, 21)

Die Berechnungen zeigen nachwievor eine hochsignifikante Korrelation der Divergenz zu der Östrogenmenge, die Korrelation zur Östrogenpotenz fällt dagegen deutlich ab. Die Korrelationswerte für die gestagenen Parameter sind jetzt sogar den östrogenen noch geringfügig überlegen, vor allem der Parameter Gestagenmenge zeigt mit $r = -0,81$ den besten Wert aller fünf Parameter. Während die östrogenen Parameter direkte Korrelationen zeigen, sind diese bei den gestagenen Parametern reziprok.

4) ABGRENZUNG DER EINFLÜSSE DER PARAMETER ÖSTROGENMENGE, GESTAGENMENGE UND DER GESTAGENART VONEINANDER

a) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart div.
(Tab. 22,23, Abb.23)

In der Gruppe 2 (Östrogenmenge 1,05 - 1,1) zeigt sich eine signifikante, reziproke Abhängigkeit von der Gestagenmenge, in den Gruppen 1 und 3 ist diese Abhängigkeit andeutungsweise vorhanden.

b) Östrogenmenge /Gestagenmenge konst./Gestagenart div.

Es ist eine hochsignifikante Abhängigkeit der Divergenz von der Östrogenmenge zu erkennen (Tab. 24).

⁺ betrifft bei diesem Gestagen nur die Parameter Gestagenpotenz und Leitzahl

c) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart konst.

Sowohl beim Gestagen Norethisteronacetat als auch bei Lynestrenol findet sich eine signifikante, reziproke Abhängigkeit von der Gestagenmenge (Tab. 25,26, Abb. 25,26).

d) Östrogenmenge /Gestagenmenge konst./Gestagenart konst.

Bei Lynestrenol mit der Gestagenmenge 22 mg besteht andeutungsweise eine Abhängigkeit von der Östrogenmenge, bei Lynestrenol mit der Gestagenmenge 37,5 mg ist keine Abhängigkeit zu erkennen (Tab.27).

e) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge konst./Gestagenart

Es besteht zwischen den Gestagenen Norethisteron/Lynestrenol geringe Unterschiede im Divergenzwert, wobei in beiden Gruppen jeweils das Lynestrenol den höheren Wert zeigt (Tab.31).

T3 (RIA) - Wert

Die Mittelwerte der Einzelpräparate zeigen wie auch die Gesamtgruppe aller Antikonzeptiva einen gegenüber dem Normalkollektiv erhöhten T3-Wert (Tab.9), in vielen Fällen findet sich im F + T - Test eine entsprechend signifikant verschiedene Verteilung (Tab.15,16, Abb. 16,17). Die Präparatengruppe 1 (Exlutona^R, Micronovum^R) fällt auch hier wieder aus der Reihe der übrigen Präparate heraus, sie zeigt gegenüber dem Normalkollektiv lediglich eine geringe Erhöhung (Abb.11). Wiederum zeigen die Einzelpräparate untereinander Differenzen der Mittelwerte, was sich auch im F + T - Test niederschlägt (Tab.15,16, Abb.16,17).

Zunächst erfolgt wiederum die Untersuchung auf Abhängigkeit von den oben genannten hormonellen Parametern.

1) KORRELATIONSPRÜFUNG FÜR ALLE PRÄPARATE

Hierbei zeigt sich ein überraschendes Bild.

Mäßig signifikant sind lediglich die beiden gestagenen Parameter Gestagenpotenz $(-0,62)^{+}$ und Leitzahl $(-0,62)^{+}$. Viel erstaunlicher aber ist die Tatsache, daß sich der

⁺ Korrelationskoeffizient

Korrelationskoeffizient des Parameters Gestagenmenge reziprok zu den beiden erstgenannten verhält.

Das gleiche gilt für die beiden östrogenen Parameter, bei denen sich die Östrogenmenge mit ihrem Korrelationskoeffizienten, wenn auch schwach ausgeprägt (0,15) in der gewohnten Richtung bewegt. Der Parameter Östrogenpotenz verhält sich dazu reziprok (-0,23).

Ein wesentlicher Grund für dieses beobachtete Verhalten liegt wahrscheinlich in der für diesen Test kleineren Fallzahl für die Gesamtgruppe ($n = 270$ gegenüber $n = 1344$ bei R T3 U- und T4-Test). Dadurch entfallen auf eine ganze Reihe von Präparaten so geringe Fallzahlen, daß der entstehende Gruppenmittelwert nur noch als sehr bedingt repräsentativ angesehen werden kann. Es sind deshalb bei dieser Korrelationsberechnung eine Anzahl von Präparaten herausgenommen worden. (s. Tab. 20a)

Um nun aber alle Präparate berücksichtigen zu können, sind im folgenden Einzelwertkorrelationen errechnet worden. Die Ergebnisse siehe Tabelle 20.

Hier findet sich nun wiederum das von den anderen in vitro-Tests (R T3 U, T4) her bekannte Bild, gleichsinniges Verhalten der östrogenen Parameter (direkte Korrelation), reziprokes Verhalten der gestagenen Parameter (indirekte Korrelation). Östrogenmenge und Östrogenpotenz zeigen praktisch identische r -Werte (0,19 bzw. 0,18). Dieses gleiche Verhalten rührt aus dem Umstand, daß beim T3-Test (RIA) die meisten Präparate mit Mestranol als Östrogenanteil nicht mehr vertreten sind. Das Mestranol wurde im wesentlichen in den älteren Präparaten verwendet, damals gab es den RIA-T3-Test noch nicht. Da nun die meisten hier vertretenen Präparate Äthinylöstradiol enthalten, besitzen beide östrogenen Parameter weitgehend die gleiche Korrelationsfunktion.

Auffällig die Diskrepanz zwischen den gestagenen Parametern in der Höhe der r -Werte. Die mit Abstand schlechteste Korrelation ergibt sich für die Gestagenmenge, man kann wiederum die Norgestrelpräparate mit ihrem Mißverhältnis von in vitro-Wert und absoluter Höhe der Gestagenmenge, also der schon

mehrfach beschriebenen spezifischen Wirkung dieser Gestagene dafür verantwortlich machen. Chlormadinonacetat ist beim T3-RIA-Test nicht mehr vertreten.

Das Verhalten der einzelnen Gestagenarten wird wiederum innerhalb von Gruppen mit jeweils gleicher Östrogenmenge untersucht.

2) GRUPPEN MIT GLEICHER ÖSTROGENMENGE

F + T - Ergebnisse: Tabelle 15,16, Abbildung 16,17

a) Verteilung der Einzelpräparate unter dem Aspekt des Gestagenanteils

Gruppe 1 (Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg/Zyklus)

D-Norgestrel: Microgynon^R(0,179)

Norethisteronacetat: Neorlest^R(0,150)

Lynestrenol: Yermonil^R(0,175)

Norethisteron: Ovysmen^R(0,183)

Für alle Präparate existieren in dieser Gruppe keine Vergleichspräparate der jeweils gleichen Gestagengruppe.

Gruppe 2 (Östrogenmenge 1,05 - 1,1 mg/Zyklus)

D-Norgestrel: Neogynon^R(0,179), Sequilar^R(0,174)

Beide Präparate zeigen im F + T - Test eine signifikant gleiche Verteilung.

D,L - Norgestrel: Eugynon^R(0,179), keine Vergleichspräparate.

Norethisteronacetat: Etalontin^R(0,182), Sinovula^R(0,177), Orlest^R(0,218). Zwischen den hier vertretenen Präparaten bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Lynestrenol: Lyndiol^R(0,180), Ovanon^R(ÄÖ)(0,194), Anacyclin^R(ÄÖ)(0,220). Es besteht signifikante Verschiedenheit zwischen Lyndiol^R und Anacyclin^R(ÄÖ). Für die übrigen Verteilungen ist keine sichere Signifikanz nachweisbar.

Norethisteron: Ortho-Novum 1/50^R(0,219), keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Planovin^R(0,182), keine Vergleichspräparate.

Gruppe 3 (Östrogenmenge 1,68 - 1,685 mg/Zyklus)

Norethisteron: Ortho-Novum 1/80^R (0,190), keine Vergleichspräparate.

Gruppe 4 (Östrogenmenge 2,1 - 2,3 mg/Zyklus)

Lynestrenol: Anacyclin (M)^R (0,194), keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Oraconal^R (0,288), Tri Ervonum^R (0,198).

Zwischen beiden Präparaten besteht im F + T - Test schwach signifikante Verschiedenheit der Verteilungen.

Äthinodioldiacetat: Ovulen^R (0,202), keine Vergleichspräparate.

Die Mittelwerte der zusammengefaßten Präparate gleicher Gestagenart je Gruppe mit gleicher Östrogenmenge sind in Tabelle 30, Abbildung 28 aufgeführt.

Es fallen eigentlich nur zwei Gestagenarten etwas heraus, und zwar in Gruppe 2 das Norethisteron, das gegenüber den anderen einen deutlich höheren T₃-Wert zeigt, es bestehen im F + T - Test entweder signifikante Unterschiede oder zumindest die Tendenz hierzu. Ferner in Gruppe 4 das Megestrolacetat, dessen Werte deutlich höher liegen und das gegenüber Lynestrenol schwach signifikant Verschiedenheit zeigt, der Wert des Äthinodioldiacetat kann nicht zur Beurteilung herangezogen werden, da er nur aus zwei Fällen besteht.

Ferner besteht in Gruppe 2 noch eine schwache Signifikanz zwischen den Gestagenen D-Norgestrel und Lynestrenol, wobei sich die Mittelwerte nicht so stark unterscheiden, es liegen aber in beiden Fällen große Fallzahlen für die Gruppe vor (Abb. 28-30, Tabelle 32-33).

Nun wird wie bei den bereits vorher beschriebenen Tests eine erneute Korrelationsberechnung ohne die Gestagene der Norgestrelgruppe und ohne Äthinodioldiacetat (nur für Gestagenpotenz und Leitzahl) durchgeführt. Chlormadinonacetat ist hier, wie bereits gesagt, nicht mehr vertreten.

3) KORRELATIONSPRÜFUNG OHNE DIE GESTAGENE MIT SPEZIFISCHER WIRKUNG (D-NORGESTREL, D,L-NORGESTREL, ÄTHINODIOLDI-ACETAT ⁺)

Die in Tabelle 21 aufgeführten Ergebnisse sind wiederum aufgrund von Einzelwerten ermittelt worden.

Dabei zeigt sich jetzt für alle fünf Parameter eine in etwa zahlenmäßig gleich gute Korrelation, wobei die östrogenen Parameter eine direkte Korrelation zum T₃-Wert, die gestagenen eine indirekte Korrelation ergeben (Abb.20,22).

4) ABGRENZUNG DER EINFLÜSSE DER PARAMETER ÖSTROGENMENGE, GESTAGENMENGE UND DER GESTAGENART VONEINANDER

a) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart div.

In Gruppe 2 (Östrogenmenge 1,05 - 1,1) findet sich eine hochsignifikante Abhängigkeit des T₃-Wertes von der Gestagenmenge (reziprok)(Tabelle 22,23,Abbildung 24).

In Gruppe 1 ist diese Abhängigkeit angedeutet vorhanden.

In den Gruppen 3 und 4 ist aufgrund mangelnder Vergleichsmöglichkeiten keine Aussage über eine Abhängigkeit des T₃-Wertes von der Gestagenmenge zu machen.

b) Östrogenmenge /Gestagenmenge konst./Gestagenart div.

Es findet sich eine signifikante, reziproke Abhängigkeit des T₃-Wertes von der Östrogenmenge. Dieses Korrelationsergebnis steht im Gegensatz zu den ansonsten gefundenen Beziehungen zwischen beiden Parametern. Es läßt sich in seinem Aussagewert nicht sicher einordnen (Tab.24).

c) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart konst.

Im Falle von Lynestrenol besteht eine sichere, reziproke Abhängigkeit des T₃-Wertes von der Gestagenmenge (Tabelle 26, Abbildung 25).

Für Norethisteronacetat ist diese Abhängigkeit angedeutet vorhanden.

d) Östrogenmenge /Gestagenmenge konst./Gestagenart konst.

Für die Östrogenmenge ist keine Abhängigkeit nachzuweisen (Tabelle 27).

⁺ betrifft bei diesem Gestagen nur die Parameter Gestagenpotenz

e) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge konst./Gestagenart
(Tabelle 27)

Für beide Gruppen besteht zwischen den dort vertretenen Gestagenen (Norethisteron/Lynestrenol bzw. Norethisteronacetat/Lynestrenol) eine praktisch identische Verteilung (Tabelle 31, 15).

Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone

Wie der Mittelwert der Gesamtgruppe, so zeigt auch die Mehrzahl der Einzelpräparate gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erhöhte Indexwerte (Tabelle 9).

Doch auch unter den verschiedenen Präparatengruppen selbst bestehen teilweise signifikant verschiedene Verteilungen, wie die F + T - Test-Tabelle zeigt (Tab. 15, 16, Abb. 16, 17).

1) KORRELATIONSPRÜFUNG FÜR ALLE PRÄPARATE

Ergebnisse siehe Tabelle 20.

Die wiederum zunächst für die Mittelwerte der Einzelpräparatengruppen durchgeführten Korrelationsberechnungen zeigen für alle Parameter schlechte, nicht signifikante Korrelationswerte. (Tab. 20a)

Nach Erstellung der Einzelwertkorrelationen zeigt sich eine mäßige Signifikanz der Korrelation zwischen den Östrogenen Parametern und dem Gesamtbilanzindex, wobei der Korrelationsfaktor für die Östrogenmenge deutlich besser als für die Östrogenpotenz ist.

Besser noch ist die Signifikanz für die gestagenen Parameter, sie ist reziprok und numerisch in etwa gleich für alle drei gestagenen Parameter.

2) GRUPPEN MIT GLEICHER ÖSTROGENMENGE

F + T - Test-Ergebnisse: Tabelle 15, 16, Abb. 16, 17

a) Verteilung der Einzelpräparate unter dem Aspekt des Gestagenanteils

Gruppe 1 (Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg/Zyklus)

D - Norgestrel: Microgynon^R(14,179)

Norethisteronacetat: Neorlest^R(12,510)

Lynestrenol: Yermonil^R(14,280)

Norethisteron: Ovysmen^R(14,835)

Für alle Präparate gibt es in dieser Gruppe keine Vergleichspräparate der jeweils gleichen Gestagengruppe.

Gruppe 2 (Östrogenmenge 1,05-1,1 mg/Zyklus)

D - Norgestrel: Neogynon^R(14,651), Sequilar^R(14,057). Es besteht keine signifikante Verschiedenheit der Verteilungen.

D,L - Norgestrel: Eugynon^R(13,851), keine Vergleichspräparate.

Norethisteronacetat: Etalontin^R(12,997), Sinovula^R(13,473),

Orlest^R(15,576). Zwischen Etalon^R und Orlest^R besteht eine signifikante Verschiedenheit der Verteilungen, sonst bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Lynestrenol: Lyndiol^R(13,855), Ovanon(ÄÖ)^R(14,321), Anacyclin^R(ÄÖ) (14,845). Lyndiol^R und Anacyclin^R(ÄÖ) sind signifikant verschieden. Ansonsten bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Präparaten.

Norethisteron: Ortho-Novum 1/50^R(15,551), keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Planovin^R(14,380), keine Vergleichspräparate.

Gruppe 3 (Östrogenmenge 1,68 - 1,685 mg/Zyklus)

Norethisteron: Ortho-Novum 1/80^R(14,363), keine Vergleichspräparate.

Gruppe 4 (Östrogenmenge 2,1 - 2,3 mg/Zyklus)

Lynestrenol: Anacyclin^R(M) (14,871), keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Oraconal^R(16,177), Tri Ervonum^R(13,630).

Beide Präparate sind voneinander signifikant verschieden.

Äthinodioldiacetat: Ovulen^R(14,085), keine Vergleichspräparate.

b) Verteilungen der einzelnen Gestagengruppen

Signifikant verschieden von den übrigen Gestagenarten seiner Gruppe (2) ist das Norethisteron. Da das gleiche Gestagen in

einer anderen Gruppe einen deutlich niedrigeren Wert zeigt, könnte es sich bei ersterem Wert evtl. auch um einen Zufall handeln. Die übrigen Gestagene zeigen untereinander keine signifikant verschiedenen Verteilungen, obwohl die Mittelwerte numerisch durchaus gewisse Differenzen zeigen (Tab.30,32,33, Abb. 28-30).

3) KORRELATIONSPRÜFUNG OHNE DIE GESTAGENE MIT SPEZIFISCHER WIRKUNG (D-NORGESTREL, D,L-NORGESTREL, ÄTHINODIOLDI-ACETAT ⁺)

Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 21.

Es zeigt sich eine gleichbleibend mäßige Signifikanz für die östrogenen Parameter, eine signifikante, reziproke Korrelation für die gestagenen Parameter bei gleichen r-Werten für alle drei (Abb.22).

4) ABGRENZUNG DER EINFLÜSSE DER PARAMETER ÖSTROGENMENGE, GESTAGENMENGE UND DER GESTAGENART VONEINANDER

a) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart div.

Hochsignifikante, reziproke Korrelation besteht in der Gruppe 2 (Östrogenmenge 1,05 - 1,1) zwischen Gestagenmenge und Gesamtbilanzindex. In den übrigen Gruppen ist eine sichere Signifikanz nicht nachweisbar (Tab.22,23, Abb. 24).

b) Östrogenmenge /Gestagenmenge konst./Gestagenart div.

Es findet sich eine schwach signifikante, reziproke Abhängigkeit des Gesamtbilanzindex von der Östrogenmenge. Ähnliche Beziehungen konnten bei den übrigen Korrelationsergebnissen für diese beiden Parameter nicht gefunden werden, so daß sich dieses Ergebnis in seiner Wertigkeit nicht sicher einordnen läßt (Tab.24).

c) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart konst.

Es besteht eine hochsignifikante, reziproke Abhängigkeit des Gesamtbilanzindex von der Gestagenmenge, sowohl in der Gruppe

⁺ betrifft bei diesem Gestagen nur die Parameter Gestagenpotenz und Leitzahl

des Norethisteronacetat als auch in der des Lynestrenol (Tab.26, Abb.25).

d) Östrogenmenge / Gestagenmenge konst./ Gestagenart konst.

Es besteht innerhalb der hier vorliegenden Präparate keine signifikante Korrelation zur Östrogenmenge (Tab.27).

e) Östrogenmenge konst./ Gestagenmenge konst./ Gestagenart

Sowohl zwischen den Gestagenen Norethisteron/Lynestrenol als auch zwischen Norethisteronacetat/Lynestrenol besteht keine signifikante Verschiedenheit der Verteilungen bei jeweils konstantgehaltener Östrogen- und Gestagenmenge (Tab.31, Tab.15).

TSH - Wert

Die Mittelwerte der Einzelpräparate bewegen sich um den Mittelwert der Gesamtgruppe aller Antikonceptivapräparate herum (Tab. 9). Teilweise besteht wie auch beim Gesamtmittelwert signifikante Verschiedenheit sowohl gegenüber dem Normalkollektiv, wie auch im Vergleich der Präparate untereinander. F + T - Test-Ergebnisse siehe Tabelle 17,18, Abbildungen 18,19.

1) KORRELATIONSPRÜFUNG FÜR ALLE PRÄPARATE

Ergebnisse siehe Tabelle 20

Die zunächst für die Einzelpräparatengruppen durchgeführten Korrelationsberechnungen zeigen schlechte Signifikanzwerte(20a). Dabei fällt wiederum eine Umkehrung der Vorzeichen des Korrelationstyps auf. Lediglich der Parameter Gestagenmenge zeigt die gleiche Richtung der Korrelation und bewegt sich an der Grenze zur Signifikanz. Wir haben deshalb wiederum Korrelationen für die Einzelwerte berechnet. Die Gründe sind bereits im Kapitel über den T₃ - RIA - Test genannt worden.

Die Richtung der Korrelation entspricht hierbei wieder denen der übrigen in vitro-Tests.

Für die östrogenen Parameter findet sich nach wie vor keine signifikante Korrelation zum TSH-Wert, wohl aber für die gestagenen Parameter, allen voran für die Gestagenmenge.

2) GRUPPEN MIT GLEICHER ÖSTROGENMENGE

F + T - Test - Ergebnisse: Tabelle 17,18, Abbildungen 18,19.

a) Verteilung der Einzelpräparate unter dem Aspekt des Gestagenanteils

Gruppe 1 (Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg/Zyklus)

D - Norgestrel: Microgynon^R(3,768)

Norethisteronacetat: Neorlest^R(4,250)

Lynestrenol: Yermonil^R(2,120)

Norethisteron: Ovysmen^R(3,816)

Für alle Präparate sind keine Vergleichspräparate der jeweils gleichen Gestagengruppe vorhanden.

Gruppe 2 (Östrogenmenge 1,05 - 1,1 mg/Zyklus)

D - Norgestrel: Neogynon^R(3,635), Sequilar^R(3,185).

Zwischen beiden Präparaten besteht signifikante Gleichheit der Verteilungen.

D,L - Norgestrel: Eugynon^R(3,866), keine Vergleichspräparate.

Norethisteronacetat: Etalontin^R(2,071), Sinovula^R(3,933),

Orlest^R(6,050). Etalontin^R ist signifikant gegenüber Sinovula^R und Orlest^R verschieden. Die Verteilung der beiden anderen Präparate zeigen gegeneinander keine Signifikanz, trotz des optisch deutlichen Unterschiedes der Mittelwerte. Dabei muß man berücksichtigen, daß der Mittelwert des Orlest^R nur für 2 Fälle steht.

Lynestrenol: Lyndiol^R(2,402), Ovanon^R(ÄÖ) (3,892), Anacyclin^R(ÄÖ) (3,022). Signifikante Verschiedenheit besteht zwischen Lyndiol^R und Ovanon^R(ÄÖ), die übrigen Verteilungsprüfungen zeigen keine Signifikanz.

Norethisteron: Ortho-Novum 1/50^R(4,127), keine Vergleichspräparate

Megestrolacetat: Planovin^R(4,100), keine Vergleichspräparate.

Gruppe 3 (Östrogenmenge 1,68 - 1,685 mg/Zyklus)

Norethisteron: Ortho-Novum 1/80^R(3,191), keine Vergleichspräparate.

Gruppe 4 (Östrogenmenge 2,1 - 2,3 mg/Zyklus)

Lynestrenol: Anacyclin(M)^R(4,597), keine Vergleichspräparate.

Megestrolacetat: Oraconal^R(2,934), Tri Ervonum^R(3,675).

Zwischen beiden Präparaten besteht keine signifikante Verschiedenheit ihrer Verteilungen.

Äthinodioldiacetat: Ovulen^R(5,400), keine Vergleichspräparate.

b) Verteilungen der einzelnen Gestagengruppen

Die verschiedenen Gestagenarten in den einzelnen Östrogenmengengruppen zeigen numerisch gewisse Differenzen ihrer Mittelwerte (Tab.30, Abb. 28), doch ergeben sich im F + T - Test praktisch keine signifikant verschiedenen Verteilungen, lediglich in Gruppe 2 zeigt sich eine schwache Signifikanz zwischen den Gestagenen D,L-Norgestrel und Lynestrenol (Tab.32, 33, Abb. 28-30).

3) KORRELATIONSPRÜFUNG OHNE DIE GESTAGENE MIT SPEZIFISCHER WIRKUNG (D - NORGESTREL, D,L - NORGESTREL, ÄTHINODIOLDIACETAT ⁺)

Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 genannt.

Es findet sich für die östrogenen Parameter nach wie vor keine signifikante Abhängigkeit, für die gestagenen Parameter findet sich weiterhin eine signifikant gute Korrelation (reziprok), die r-Werte liegen für alle drei Parameter gleich ($r = -0,19$) (Abb.22).

4) ABGRENZUNG DER EINFLÜSSE DER PARAMETER ÖSTROGENMENGE, GESTAGENMENGE UND DER GESTAGENART VONEINANDER

a) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart div.

In der Östrogenmengengruppe 2 ist eine signifikante, reziproke Abhängigkeit zu erkennen, angedeutet ist sie in Gruppe 1 (Tab.22,23, Abb.24).

b) Östrogenmenge /Gestagenmenge konst./Gestagenart div.

Eine signifikante Abhängigkeit des TSH-Wertes von der Östrogenmenge ist nicht festzustellen (Tab. 24).

⁺ betrifft bei diesem Gestagen nur die Parameter Gestagenpotenz

c) Östrogenmenge konst./Gestagenmenge /Gestagenart konst.

Es findet sich eine mäßig gute Signifikanz der Korrelation zwischen Gestagenmenge und TSH-Wert bei konstanter Östrogenmenge und konstanter Gestagenart (Tab. 26, Abb. 25).

d) Östrogenmenge /Gestagenmenge konst./Gestagenart konst.

Für das Gestagen Lynestrenol scheint bei der Gestagenmenge 22 mg eine Tendenz zur Korrelation zwischen Östrogenmenge und TSH-Wert zu bestehen, unter Umständen kommt dies aber durch ein Ausscheren des Anacyclin^R(XÜ) bezüglich seinen TSH-Wertes zustande, der für die Gestagenmenge dieses Präparates im Vergleich zu anderen Präparaten mit gleicher oder ähnlicher Gestagenmenge eindeutig zu niedrig liegt (Tab.27).

e) Östrogenmenge konst./ Gestagenmenge konst./Gestagenart

Sowohl für die Gestagene Norethisteron/Lynestrenol als auch für Norethisteronacetat/Lynestrenol besteht keine signifikante Verschiedenheit der Verteilungen (Tab. 31, Tab. 17).

Tabelle 9

Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Testparameter bei den einzelnen Antikonceptivapräparaten

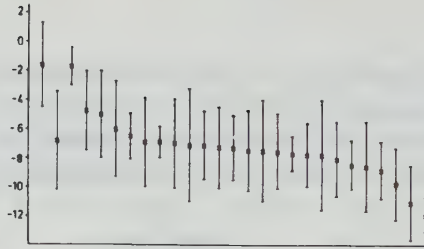
	R	T3	U	T4	Divergenz
1 Exlutona R Micronovum R	-1,725	1,268	8,525	1,596	-0,230
2 Microgynon R	-4,735	2,700	10,257	1,869	4,512
3 Neogynon R Stediril - d R	-4,973	3,052	9,857	1,975	4,350
4 Eugynon R Stediril R	-6,038	3,271	9,927	2,028	5,485
5 Etalontin R	-6,445	1,578	10,113	1,750	6,078
6 Lyndiol R Noracyclin R	-6,862	3,104	10,321	1,937	6,703
7 Yermonil R	-6,880	1,096	10,733	1,265	7,133
8 Sequilar R Perikursal R	-6,911	3,104	11,200	2,042	7,631
9 Sinovula R	-7,080	3,934	10,920	2,074	7,520
10 Ortho-Novum 1/80 R	-7,107	2,392	11,587	1,619	8,214
11 Ovanon R(ÄÖ)	-7,297	2,773	10,783	1,825	7,600
12 Ortho-Novum 1/50 R	-7,354	2,230	10,860	1,430	7,734
13 Anacyclin R(ÄÖ)	-7,496	2,795	11,156	1,051	8,172
14 Ovanon R(M)	-7,549	3,514	10,573	1,966	7,642
15 Anovlar R	-7,570	2,759	9,270	1,625	6,360
16 Orlest R	-7,712	1,169	10,762	1,673	7,994
17 Neorlest R	-7,766	2,240	9,216	1,932	6,502
18 Oraconal R Kombiquens	-7,835	3,764	10,619	2,479	7,974
19 Planovin R	-8,100	2,572	11,012	1,069	8,632
20 Ovysmen R, 5/35, 1/35	-8,537	1,686	11,516	1,183	9,573
21 Anacyclin R(M) Ovovesta R	-8,591	3,084	11,153	1,965	9,264
22 Ovulen R	-8,850	2,012	10,305	1,359	8,675
23 Tri Ervonum R	-9,824	2,539	11,098	1,524	10,442
24 Aconcen R	-11,125	2,591	13,206	2,131	13,851
25 Estirona R	-11,925	1,172	12,625	1,717	14,070

Tabelle 10

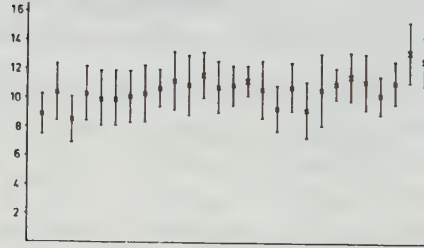
Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Testparameter bei den einzelnen Antikonzeptivapräparaten

	T3 - RIA		INDEX DER GESAMTBILANZ		TSH - RIA	
1	0,141	0,012	11,730	2,177	5,500	0,989
2	0,179	0,040	14,179	2,091	3,768	2,221
3	0,179	0,054	14,651	2,109	3,635	2,576
4	0,179	0,073	13,851	3,012	3,866	1,954
5	0,182	0,045	12,997	1,849	2,071	1,411
6	0,180	0,044	13,855	1,411	2,402	1,586
7	0,175	0,050	14,280	1,282	2,120	0,630
8	0,174	0,054	14,057	2,084	3,185	1,575
9	0,177	0,036	13,473	4,566	3,933	0,513
10	0,190	0,031	14,363	1,546	3,191	1,195
11	0,194	0,061	14,321	2,391	3,892	2,405
12	0,219	0,078	15,551	2,117	4,127	2,731
13	0,220	0,050	14,845	1,592	3,022	1,504
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	0,218	0,048	15,576	1,104	6,050	2,757
17	0,150	0,012	12,510	1,357	4,250	3,181
18	0,288	0,084	16,177	1,536	2,934	1,121
19	0,182	0,028	14,380	1,213	4,100	2,306
20	0,183	0,074	14,835	2,759	3,816	1,794
21	0,194	0,054	14,871	2,859	4,597	3,085
22	0,202	0,053	14,085	2,213	5,400	2,969
23	0,198	0,075	13,630	2,349	3,675	1,034
24	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-

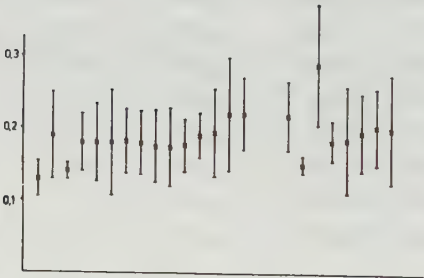
Abweichung des $R.T_3$ U-
Wertes vom Normserum



T_4 ($\mu g/100 ml$)



T_3 ($\mu g/100 ml$)



Index der Gesamtbilanz
der freien Jodhormone



TSH ($\mu U/ml$)

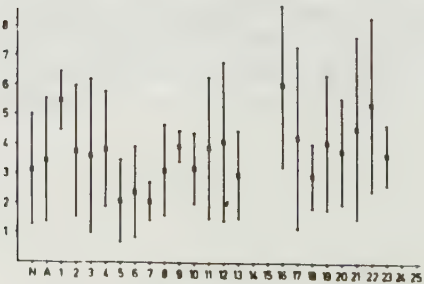


Abbildung 11

Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Testparameter beim Normkollektiv (N),
der Gesamtgruppe aller Antikonceptivapräparate (A), sowie den einzelnen Antikonceptivapräparaten
(1 - 25)

Gruppe	Präparate	R T3 U			T4			
		I	2,6	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
a	2,6	-	4,932	2,990	243	9,926	1,960	243
b	3,7,12,17,18	-	7,231	3,223	537	10,500	1,984	540
c	4,9,15,16	-	7,175	2,703	123	11,212	1,659	125
d	1	-	6,038	3,271	226	9,927	2,028	226
e	5	-	8,591	3,084	60	11,153	1,965	60
f	19	-	8,850	2,012	18	10,305	1,359	18
g	23	-	9,824	2,539	37	11,098	1,524	33
h	8	-	11,125	2,591	16	13,206	2,131	16

Tabelle 11

Koordinaten der elliptischen Verteilungsfiguren von R T3 U - und T4 - Wert für verschiedene Gruppen, in denen Antikonceptivapräparate mit ähnlicher Verteilung jeweils zusammengefaßt sind.

Bedeutung der Symbole:

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

n = Zahl der Fälle

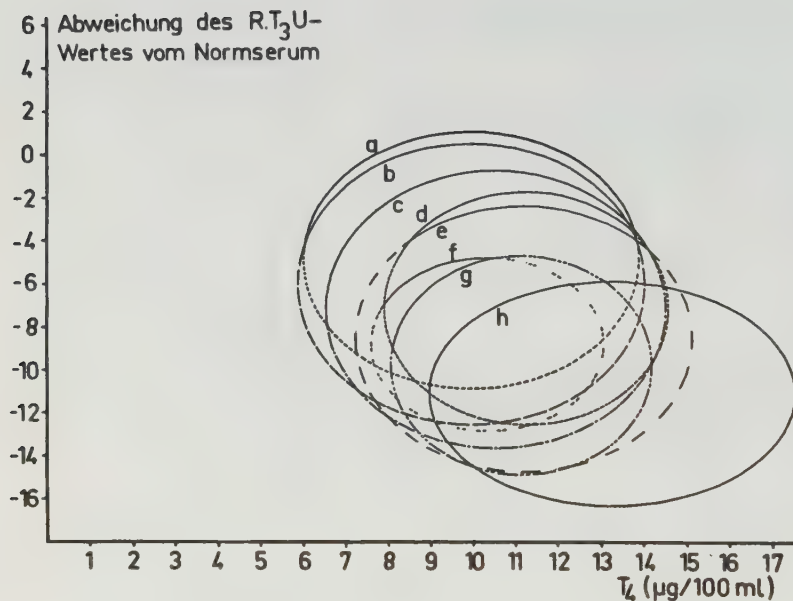


Abbildung 12

Gegenüberstellung der $R\ T_3\ U$ - und T_4 - Werte bei Kollektiven unter der Einnahme verschiedener Antikonzeptivapräparate als Ellipse aus $\bar{x} \pm 2s$.

Kollektive mit ähnlicher Verteilung wurden zu neuen Kollektiven zusammengefaßt und mit Buchstaben (a - h) gekennzeichnet.

(s. Tab. 11)

F + T - Testergebnisse bei den Kollektiven unter Einnahme verschiedener Antikonzeptivapräparate.

Die Bedeutung der in den folgenden Tabellen und Abbildungen verwendeten Zahlen und Symbole sind in der Legende auf S. 34 erläutert.

Die betreffenden in vitro-Tests sind jeweils am linken unteren bzw. rechten oberen Rand der einzelnen Tabellen und Abbildungen aufgeführt.

Abbildung 13: F + T - Testergebnisse Antikonzeptivapräparate T 4 - Test

1			.034	.035	.009	<10-4	.001	<10-3	.002	.036	<10-3	<10-3	<10-4
2	.081			.64	.007	.003	<10-4	.088	<10-3	.087	<10-3	<10-5	<10-3
3	.18	.23			<10-3	.002	<10-8	.17	<10-3	.13	<10-3	<10-8	<10-3
4	.17	.33		.72		.34	.008	.57	.11	.48	.040	.001	.014
5	.10	.76		.55	.67		.32	.57	.43	.73	.29	.070	.13
6	.067	.84		.017	.040	.62		.99	.93	.88	.69	.24	.45
7	.021	.47		.19	.24	.34	.53		.98	.92	.84	.74	.65
8	.015	.029		<10-4	<10-3	.034	.008	.51		.91	.78	.47	.54
9	.099	.46		.24	.28	.37	.49	.84	.77		.98	.87	.83
10	.001	.002		<10-5	<10-4	.002	<10-3	.15	.38	.42		.74	.70
11	.017	.13		<10-3	<10-3	.11	.052	.94	.23	.87	.031		.93
12	.005	.15		.010	.004	.099	.16	.81	.45	.94	.074	.84	
13	<10-3	.017		<10-4	<10-4	.018	.003	.34	.91	.71	.27	.20	.41
14	.041	.35		<10-3	.002	.29	.22	.81	.067	.70	.008	.40	.46
15	.45	.13		.36	.31	.20	.093	.044	.008	.11	<10-3	.013	.006
16	.051	.48		.20	.25	.37	.53	.97	.57	.88	.21	.98	.87
17	.57	.21		.43	.40	.28	.17	.087	.030	.19	.003	.045	.022
18	.10	.43		.017	.030	.38	.41	.89	.22	.79	.032	.67	.58
19	.009	.28		.10	.13	.18	.32	.63	.80	.92	.35	.73	.78
20	.001	.032		.004	.008	.018	.036	.16	.61	.46	.89	.18	.17
21	.011	.023		<10-4	<10-4	.029	.004	.54	.91	.80	.29	.23	.43
22	.032	.92		.35	.29	.70	.97	.44	.094	.43	.007	.29	.20
23	.011	.040		<10-3	.002	.090	.029	.78	.81	.98	.099	.73	.91
24	<10-3	<10-5		<10-9	<10-8	<10-4	<10-7	.004	.002	.049	.006	<10-5	<10-3
25	.013	.019		.006	.009	.014	.019	.046	.18	.23	.24	.050	.031

Tabelle 12: F + T - Testergebnisse Antikonzeptivapräparate
Einzelkollektive

	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
2	●●	●●	●●	●●	●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
3	●●	●●	●●	●●	●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
4	●	●●		●●		●●		●	●●	●●	●●	●●
5		●		●		●	●	●●	●●	●●	●●	●●
6		●				●			●●	●●	●●	●●
7	=	=	=			=		●		●	●	●●
8		=	=		=				●●	●	●●	●●
9	=	=	=	=	=	=	=				●	●
10	=	=	=		=				●	●	●●	●●
11	=	=	=	=	=				●●	●	●●	●●
12	=	=	=	=	=				●	●	●●	●●
13		=	=	=	=	=	=			●	●●	●●
14	▲		=	=	=	=	=		●		●●	●●
15	▲▲	▲		=	=	=	=				●	●●
16		=	▲		=	=	=				●	●●
17	▲▲	▲	=			=	=		=		●●	●●
18		=		=		=	=		=			●
19	=	=	▲	=	▲	=		=	=	=		●
20			▲▲		▲▲			=	=	=		●
21		▲	▲▲	=	▲		=	=		=	●	●●
22	▲	=	▲			=		▲	▲			●●
23	=		▲▲	=	▲		=		=			●●
24	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲	▲	▲▲	▲▲	▲▲	●

Abbildung 14: Testergebnisse Antikonzeptivpräparate

1	<10-3	.001	.002	<10-4	.001	.002	.001	<10-4	<10-4	<10-5	<10-6	<10-5
2	<10-3	<10-5	.005	<10-3	.012	<10-4	.004	<10-3	<10-8	<10-6	<10-10	<10-10
3	<10-4	<10-10	.009	<10-3	.027	<10-7	.008	.001	<10-9	<10-6	<10-10	<10-9
4	.025	<10-4	.15	.007	.20	<10-3	.10	.033	<10-6	<10-4	<10-9	<10-8
5	.11	.021	.25	.051	.12	.030	.054	.005	<10-3	<10-3	<10-5	<10-6
6	.31	.048	.48	.11	.48	.049	.30	.13	<10-3	.008	<10-6	<10-6
7	.63	.67	.60	.23	.44	.58	.35	.078	.22	.049	.015	.002
8	.42	.28	.54	.23	.52	.20	.34	.16	.008	.018	<10-4	<10-4
9	.77	.77	.78	.73	.72	.67	.60	.37	.31	.18	.040	.014
10	.58	.52	.62	.49	.54	.29	.34	.12	.027	.014	<10-4	<10-5
11	.74	.53	.77	.68	.69	.35	.46	.22	.008	.026	<10-5	<10-5
12	.84	.72	.81	.67	.70	.48	.46	.18	.047	.031	<10-3	<10-4
13		.94	.94	.75	.83	.64	.61	.33	.11	.083	<10-3	<10-3
14	.038		.99	.75	.88	.61	.68	.43	.044	.028	<10-3	<10-3
15	<10-3	.042		.88	.89	.83	.69	.40	.33	.17	.018	.003
16	.44	.79	.074		.95	.93	.71	.27	.43	.15	.027	.002
17	.002	.099	.95	.13		.97	.81	.48	.53	.28	.069	.011
18	.18	.89	.10	.88	.19		.86	.39	.24	.15	.003	.002
19	.74	.53	.019	.73	.046	.66		.70	.69	.45	.11	.017
20	.36	.10	.001	.25	.006	.23	.35		.96	.71	.18	.018
21	.99	.052	.006	.59	.024	.20	.84	.54		.68	.044	.004
22	.029	.57	.083	.47	.14	.50	.21	.018	.047		.16	.007
23	.88	.36	.002	.83	.032	.26	.86	.25	.89	.20		.095
24	.001	<10-5	<10-4	.009	<10-3	<10-3	.012	.021	<10-3	<10-4	<10-3	
25	.027	.040	.005	.10	.022	.12	.070	.17	.15	.008	.070	.62

Tabelle 13: F + T - Testergebnisse Antikonzeptivapräparate
Einzelkollektive

T 4 - Test

T 4 - Test

	A	N
1	▲	=
2	=	▲▲
3	▲▲	▲▲
4	▲▲	▲▲
5		▲▲
6		▲▲
7	=	▲▲
8	▲	▲▲
9	=	▲▲
10	▲▲	▲▲
11		▲▲
12		▲▲
13	▲▲	▲▲
14		▲▲
15	▲	
16	=	▲▲
17		=
18	=	▲▲
19		▲▲
20	▲▲	▲▲
21	▲▲	▲▲
22	=	▲▲
23	▲	▲▲
24	▲▲	▲▲
25	▲	▲

R T3 U - Test

	A	N
1	●●	=
2	●●	●●
3	●●	●●
4	●●	●●
5	●●	●●
6	=	●●
7	=	●●
8	=	●●
9	=	●●
10		●●
11	●	●●
12		●●
13		●●
14	●●	●●
15		●●
16	●	●●
17		●●
18	●	●●
19		●●
20	●	●●
21	●●	●●
22	●●	●●
23	●●	●●
24	●●	●●
25	=	●●

Abbildung 15: F + T - Testergebnisse Antikonzeptivapräparate
Einzelkollektive

4 - Test

1	.060	.59
2	.58	<10-7
3	<10-3	<10-8
4	10-3	<10-10
5	.45	<10-4
6	.46	<10-9
7	.66	<10-3
8	.015	<10-8
9	.59	.001
10	.002	<10-9
11	.10	<10-9
12	.13	<10-10
13	.004	<10-9
14	.41	<10-10
15	.070	.41
16	.65	<10-3
17	.14	.58
18	.51	<10-10
19	.42	<10-4
20	.009	<10-9
21	.007	<10-10
22	.70	<10-4
23	.062	<10-9
24	<10-7	<10-10
25	n21	<10-6

T3 U - Test

1	<10-4	.003	.92
2	<10-5	<10-4	<10-10
3	<10-5	<10-8	<10-9
4	<10-3	.002	<10-10
5	<10-5	.37	<10-10
6	.001	.75	<10-9
7	<10-3	.95	<10-4
8	.003	.81	<10-9
9	.051	.85	<10-4
10	<10-3	.49	<10-10
11	.001	.088	<10-9
12	<10-3	.23	<10-10
13	.004	.27	<10-10
14	.014	.007	<10-10
15	.011	.46	<10-9
16	<10-3	.065	<10-5
17	.009	.48	<10-6
18	.036	.024	<10-10
19	.022	.31	<10-8
20	.005	.023	<10-10
21	.036	<10-4	<10-10
22	.009	<10-3	<10-10
23	.11	<10-7	<10-9
24	.56	<10-6	<10-10
25			<10-10

Tabelle 14: T + T - Testergebnisse Antikonceptivapräparate Einzelkollektive

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1										●		
2			=	=	=	=	=	=	=	=		●
3	▲			=	=	=	=	=	=	=	=	
4		=										
5			▲								=	
6	▲		▲									
7	▲		=									
8												●
9	=				=							
10	▲											
11												
12	▲			▲	▲	▲		▲				
13	▲				▲	▲						
16	▲				▲	▲						
17	=				=							
18	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	
19												
20												
21												
22												
23												
A												
N		▲	▲	▲		▲	▲	▲		▲	▲	▲

Abbildung 16: F + T - Testergebnisse

Antikonzeptivapräparate Einzelkollektive

Gesamtbilanzindex

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1		.22	.34	.48	.26	.23	.42	.42	.29	.054	.24	.20
2	.14		.99	.98	.88	.95	.85	.76	.94	.44	.40	.11
3	.064	.47		.96	.90	.95	.87	.72	.95	.51	.26	.059
4	.34	.71	.19		.90	.92	.91	.81	.97	.45	.32	.12
5	.43	.22	.059	.48		.91	.80	.72	.87	.65	.63	.28
6	.052	.54	.076	.99	.18		.82	.66	.92	.47	.29	.13
7	.099	.92	.70	.76	.21	.53		.96	.95	.45	.51	.27
8	.15	.87	.34	.80	.26	.69	.82		.92	.35	.24	.080
9	.66	.67	.40	.84	.81	.89	.71	.71		.54	.64	.39
10	.053	.80	.66	.58	.10	.31	.92	.67	.76		.84	.26
11	.14	.84	.52	.45	.17	.31	.97	.69	.58	.96		.26
12	.039	.12	.22	.090	.019	.005	.24	.077	.26	.14	.13	
13	.027	.36	.76	.27	.031	.047	.49	.27	.63	.45	.46	.36
16	.072	.29	.46	.34	.058	.049	.20	.24	.48	.23	.38	.98
17	.71	.30	.17	.54	.74	.20	.16	.33	.80	.14	.30	.081
18	.012	.038	.075	.055	.004	<10 ⁻³	.048	.024	.18	.024	.054	.51
19	.17	.88	.83	.77	.28	.54	.92	.80	.76	.99	.97	.39
20	.18	.52	.82	.38	.15	.32	.68	.43	.54	.62	.57	.52
21	.19	.52	.80	.39	.16	.35	.68	.43	.55	.65	.57	.56
22	.40	.95	.71	.92	.49	.83	.88	.99	.88	.83	.89	.39
23	.40	.66	.37	.89	.63	.78	.61	.72	.95	.48	.58	.15
A	.11	.87	.34	.42	.14	.15	.99	.69	.55	.90	.91	.069
N	.48	.004	<10 ⁻⁸	.030	.67	<10 ⁻³	.064	.004	.79	.003	<10 ⁻⁶	10 ⁻⁵

Tabelle 15: F + T - Testergebnisse

Antikonzeptivapräparate Einzelkollektive

Gesamtbilanzindex

T 3 - RIA - Test

	13	16	17	18	19	20	21	22	23	A	N
1	●		=	●							=
2	●			●●	=	=			=	=	●●
3	●			●●	=	=			=		●●
4	●		=	●●	=	=			=		●●
5				●	=	=			=	=	●
6	●			●●	=	=					●●
7			=	●	=	=			=	=	
8	●		=	●●	=	=					●●
9				●	=	=			=	=	●●
10	●			●●	=	=			=	=	●●
11		=		●●	=	=			=	=	●●
12	=			●					=	=	●●
13			●	●						●	●●
16											●●
17	▲	▲		●		=					
18	▲	=	▲		●	●	●			●●	●●
19	=					=	=		=	=	●
20	=	=			=	=			=	=	●●
21	=	=			=	=			=	=	●●
22	=				=	=			=	=	●●
23			=	▲	=					=	●●
A				▲	=						●●
N	▲▲	▲▲	=	▲▲		▲▲	▲▲			▲▲	

Abbildung 17: F + T - Testergebnisse

Antikonceptivpräparate Einzelkollektive

Gesamtbilanzindex

3 - RIA - Test

	13	16	17	18	19	20	21	22	23	A	N
1	.051	.13	.56	.051	.16	.46	.23	.25	.37	.27	.55
2	.027	.16	.33	<10 ⁻³	.90	.87	.48	.48	.51	.57	<10 ⁻¹⁰
3	.022	.25	.45	<10 ⁻⁴	.93	.86	.49	.57	.53	.37	<10 ⁻⁵
4	.068	.37	.59	.001	.93	.87	.58	.66	.62	.38	<10 ⁻³
5	.11	.30	.37	.013	.99	.98	.66	.61	.67	.79	.023
6	.012	.17	.35	.008	.94	.88	.46	.51	.49	.45	<10 ⁻⁶
7	.11	.29	.54	.024	.83	.83	.54	.56	.60	.62	.12
8	.024	.21	.55	<10 ⁻³	.80	.71	.39	.49	.46	.32	.004
9	.19	.31	.40	.065	.86	.90	.64	.57	.68	.75	.002
10	.092	.24	.10	.009	.69	.79	.85	.66	.77	.85	<10 ⁻¹⁰
11	.17	.52	.32	10 ⁻³	.74	.64	.99	.86	.90	.58	<10 ⁻⁷
12	.98	.98	.25	.097	.45	.31	.44	.77	.65	.10	.003
13		.94	.077	.035	.24	.18	.27	.64	.50	.063	<10 ⁻⁴
16	.47		.16	.22	.33	.47	.52	.75	.71	.40	<10 ⁻⁷
17	.073	.067		.063	.24	.56	.30	.31	.44	.36	.29
18	.088	.56	.019		.073	.019	.022	.22	.11	<10 ⁻⁴	.003
19	.65	.28	.20	.11		.98	.74	.61	.75	.86	<10 ⁻³
20	.99	.67	.29	.27	.79		.74	.74	.75	.79	.065
21	.98	.70	.30	.30	.79	.98		.85	.91	.80	<10 ⁻¹⁰
22	.55	.37	.48	.16	.85	.73	.73		.95	.75	<10 ⁻³
23	.25	.25	.58	.055	.64	.47	.47	.83		.75	<10 ⁻⁶
A	.38	.32	.27	.029	.94	.47	.47	.90	.57		<10 ⁻¹⁰
N	<10 ⁻⁴	.009	.90	<10 ⁻⁵	.13	.001	.002	.30	.33	<10 ⁻¹⁰	

Tabelle 16: F + T - Testergebnisse

Gesamtbilanzindex

Antikonceptivapräparate Einzelkollektive

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1					●	●	●●	●	●	●		=
2				=	●	●			=		=	=
3			=	=		●	●	=	=		=	=
4					●	●●	●		=		=	=
5						=	=		●	●	●	●
6							=				●●	●●
7							=		●●	●●	●●	●●
8									●●	=		
9											=	=
10												
11												
12												
13												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
A												
N												

Abbildung 18: F + T - Testergebnisse

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1		.30	.32	.25	.016	.011	.002	.062	.094	.025	.36	.51
2			.86	.88	.080	.021	.12	.39	.90	.43	.86	.71
3				.68	.13	.020	.026	.51	.84	.43	.66	.59
4					.027	.002	.057	.22	.95	.27	.96	.73
5						.61	.94	.12	.063	.082	.060	.086
6							.70	.11	.11	.13	.004	.015
7								.16	.006	.080	.009	.044
8									.44	.99	.27	.26
9										.32	.98	.91
10											.19	.31
11												.78
12												
13												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
A												
N												

belle 17: F + T - Testergebnisse

Antikonzzeptivapräparate Einzelkollektive

TSH - RIA - Test

	13	16	17	18	19	20	21	22	23	A	N
1	●	=	=	●							●
2			=		=	=			=	=	
3			=		=	=			=	=	
4			=								●
5		●				●	●	●	●	●	●
6		●			●	●	●	●	●	●	●
7		●				●	●	●	●	●	●
8	=	●		=					=	=	=
9			=		=	=			=	=	
10	=	●		=							●
11			=		=	=					●
12			=		=	=					=
13		●	=	=						●	●
16		●		●						●	●
17					=						
18											
19											
20											
21											
22											
23											
A											
N											

Abbildung 19: F + T - Testergebnisse

Antikonzeptivapräparate Einzelkollektive

TSH - RIA - Test

	13	16	17	18	19	20	21	22	23	A	N
1	.045	.82	.65	.023	.49	.24	.71	.97	.11	.18	.078
2	.32	.20	.78	.36	.82	.96	.48	.36	.94	.64	.22
3	.42	.21	.75	.49	.76	.84	.39	.35	.98	.74	.16
4	.17	.14	.79	.23	.85	.95	.42	.30	.85	.35	.037
5	.19	.021	.17	.23	.12	.053	.072	.047	.080	.073	.13
6	.24	.005	.14	.41	.097	.028	.098	.018	.13	.005	.031
7	.22	.018	.42	.18	.11	.067	.063	.22	.027	.14	.22
8	.78	.035	.42	.71	.39	.36	.15	.098	.56	.53	.94
9	.33	.25	.87	.19	.91	.92	.73	.43	.71	.73	.47
10	.76	.020	.36	.65	.34	.35	.27	.066	.48	.41	.94
11	.23	.23	.84	.31	.89	.93	.49	.40	.86	.30	.023
12	.22	.38	.96	.29	.99	.77	.74	.56	.76	.35	.095
13		.030	.36	.89	.32	.27	.14	.082	.43	.41	.80
16			.61	.033	.45	.17	.57	.84	.17	.090	.030
17				.34	.95	.79	.89	.74	.73	.62	.41
18					.30	.28	.21	.084	.31	.47	.76
19						.83	.81	.62	.75	.63	.38
20							.53	.33	.89	.67	.29
21								.75	.58	.18	.047
22									.31	.21	.092
23										.88	.58
A											.025
N											

Tabelle 18: F + T - Testergebnisse

Antikonzeptivapräparate Einzelkollektive

Tabelle 19

Hormonelle Charakteristik der einzelnen Antikonceptivapräparate

Äthinylöstradiol (ÄÖ)

Mestranol (M)

Präparat	Östrogenmenge in mg/Zyklus	Östrogen- potenz	Gestagenmenge in mg/Zyklus	Gestagen- potenz	Leitzahl	Gestagenart	Östrogenart
1							
2	0,630	1,071	3,15	252,30	235,30	D - Norgestrel	ÄÖ
3	1,050	1,785	5,25	420,00	235,30	D - Norgestrel	ÄÖ
4	1,050	1,785	10,50	420,00	235,30	D, L-Norgestrel	ÄÖ
5	1,050	1,785	52,50	141,75	79,40	Norethisteronacetat	ÄÖ
6	1,100	1,870	55,00	148,50	79,40	Lynestrenol	ÄÖ
7	0,880	1,496	44,00	118,80	79,40	Lynestrenol	ÄÖ
8	1,050	1,785	1,80	144,00	80,70	D - Norgestrel	ÄÖ
9	1,050	1,785	31,00	83,70	46,90	Norethisteronacetat	ÄÖ
10	1,680	1,680	21,00	27,30	16,30	Norethisteron	M
11	1,100	1,870	37,50	101,25	54,10	Lynestrenol	ÄÖ
12	1,050	1,050	21,00	27,30	26,00	Norethisteron	M
13	1,100	1,870	22,00	59,40	31,80	Lynestrenol	ÄÖ
14	1,685	1,685	37,50	101,25	60,10	Lynestrenol	M
15	1,050	1,785	84,00	226,00	127,10	Norethisteronacetat	ÄÖ
16	1,050	1,785	21,00	56,70	31,80	Norethisteronacetat	ÄÖ
17	0,630	1,071	12,60	34,02	31,80	Norethisteronacetat	ÄÖ
18	2,300	3,910	8,60	17,20	4,40	Megestrolacetat	ÄÖ
19	1,050	1,785	84,00	168,00	94,10	Megestrolacetat	ÄÖ
20	0,735	1,250	15,75	20,48	16,35	Norethisteron	ÄÖ
21	2,200	2,200	22,00	59,40	27,00	Lynestrenol	M
22	2,100	2,100	21,00	420,00	200,00	Äthinodioldiacetat	M
23	2,300	3,910	8,60	17,20	4,40	Megestrolacetat	ÄÖ
24	2,100	2,100	63,00	1260,00	600,00	Chlormadinonacetat	M
25	2,100	2,100	10,50	210,00	100,00	Chlormadinonacetat	M

Korrelation zwischen verschiedenen hormonellen und in vitro-Testparametern

Erläuterung der in den folgenden Tabellen verwendeten Abkürzungen und Symbole

Korrelationsparameter

r = Korrelationskoeffizient
n = Zahl der Fälle
p = Signifikanzkoeffizient
a,b = geometrische Charakteristik der Korrelationsfunktion

Hormonelle Parameter

Ö.M. = Östrogenmenge in mg/Zyklus
Ö.P. = Östrogenpotenz
G.M. = Gestagenmenge in mg/Zyklus
G.P. = Gestagenpotenz
L.Z. = Leitzahl

Tabelle 20a

Ergebnisse der Prüfung der Korrelation zwischen verschiedenen hormonellen und in vitro-Parametern

		Ö.M.	G.P.	G.M.	G.P.	L.Z.
T3 RIA	r	0,15	- 0,23	0,22	- 0,62	- 0,62
	n	9	9	9	9	9
	p	-	-	-	0,10	0,10
	a	0,18	0,21	0,19	0,20	0,20
	b	0,01	- 0,012	0,0002	- 0,00007	-0,0001

TSH-RIA	r	- 0,30	- 0,53	- 0,48	0,24	0,31
	n	9	9	9	9	9
	p	-	-	-	-	-
	a	4,13	4,88	3,75	3,30	3,26
	b	- 0,62	- 0,87	- 0,015	0,0009	0,002

Gesamt- bilanz- Index	r	0,05	- 0,47	- 0,09	- 0,41	-0,39
	n	9	9	9	9	9
	p	-	-	-	-	-
	a	14,30	15,67	14,46	14,67	14,65
	b	0,10	- 0,77	- 0,003	- 0,001	- 0,002

Tabelle 20

Ergebnisse der Prüfung auf Korrelation zwischen verschiedenen hormonellen und in vitro-Parameter

in vitro Parameter	Korr. größe	Ö.M.	Ö.P.	G.M.	G.P.	L.Z.
R T3 U	r	0,81	0,51	0,37	0,36	0,22
	n	16	16	16	16	16
	p	0,001	0,05	-	-	-
	a	2,32	1,04	0,032	0,0019	0,0023
	b	- 4,02	- 5,32	- 6,70	- 7,01	- 7,15
T 4	r	0,44	0,13	0,35	0,48	0,39
	n	16	16	16	16	16
	p	0,1	-	-	-	-
	a	0,63	0,13	0,015	0,0012	0,0021
	b	9,88	10,55	10,45	10,53	10,56
Divergenz	r	0,73	0,41	0,40	0,42	0,29
	n	16	16	16	16	16
	p	0,01	-	-	-	-
	a	2,96	1,17	0,047	0,0031	0,0044
	b	3,42	5,40	6,62	7,06	7,23
T3 - RIA	r	0,19	0,18	- 0,005	- 0,09	- 0,16
	n	266	266	266	266	266
	p	0,01	0,01	-	-	-
	a	0,031	0,021	-0,00016	- 0,00069	- 0,00011
	b	0,154	0,152	0,190	0,401	0,202
TSH - RIA	r	0,02	- 0,05	- 0,14	0,06	0,06
	n	258	258	258	258	258
	p	-	-	0,05	-	-
	a	0,095	- 0,18	- 0,015	0,0008	0,001
	b	3,38	3,82	3,84	3,34	3,33
Gesamtbilanz- index	r	0,08	0,06	- 0,07	- 0,06	- 0,06
	n	266	266	266	266	266
	p	-	-	-	-	-
	a	0,49	0,21	- 0,009	- 0,0009	- 0,002
	b	13,77	13,96	14,54	14,51	14,51

Tabelle 21

Antikonzektivpräparate (ohne die als Gestagenkomponente
D-Norgestrel, D,L-Norgestrel, Chlormadinonacetat, Äthino-
dioldiacetat[†] enthaltenden Präparate)
[†] betrifft nur die Parameter Gestagenpotenz, Leitzahl
in vitro Korrr. Ö.M Ö.P. G.M. G.P. L.Z.
Parameter grÖBe

R T3 U	r	0,79	0,62	-0,70	-0,60	-0,67
	n	11	11	11	10	10
	p	0,01	0,05	0,05	0,1	0,05
	a	1,43	0,68	-0,044	-0,011	-0,023
	b	-5,45	-6,28	-8,96	-8,44	-8,51

T 4	r	0,21	0,05	-0,58	-0,73	-0,73
	n	11	11	11	10	10
	p	-	-	0,1	0,05	0,05
	a	0,17	0,026	-0,017	-0,0064	-0,011
	b	10,50	10,72	11,24	11,27	11,26

Divergenz	r	0,74	0,54	-0,81	-0,73	-0,79
	n	11	11	11	10	10
	p	0,01	0,1	0,01	0,05	0,01
	a	1,60	0,70	-0,060	-0,018	-0,034
	b	5,47	6,52	9,72	9,23	9,28

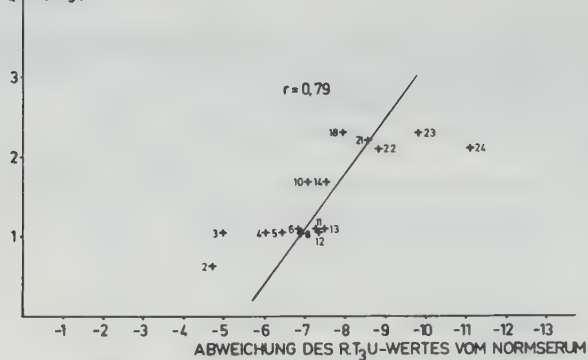
T 3 - RIA	r	0,20	0,23	-0,22	-0,21	-0,23
	n	161	161	161	159	159
	p	0,05	0,01	0,01	0,01	0,01
	a	0,027	0,022	-0,00081	-0,00026	-0,00054
	b	0,163	0,156	0,225	0,220	0,223

TSH - RIA	r	0,06	-0,04	-0,19	-0,19	-0,19
	n	157	157	157	155	155
	p	-	-	0,05	0,05	0,05
	a	0,29	-0,13	-0,023	-0,0080	-0,015
	b	3,03	3,64	4,18	4,05	4,08

Gesamtbilanz- index	r	0,10	0,06	-0,20	-0,21	-0,21
	n	161	161	161	159	159
	p	-	-	0,05	0,01	0,01
	a	0,49	0,19	-0,025	-0,0093	-0,017
	b	13,79	14,04	15,26	15,20	15,23

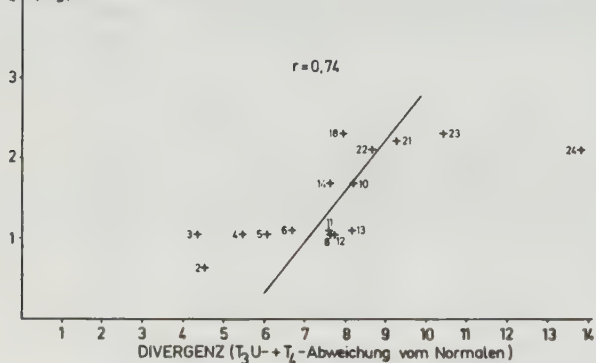
ÖSTROGENMENGE / ZYKLUS

(mg)



ÖSTROGENMENGE / ZYKLUS

(mg)



ÖSTROGENMENGE / ZYKLUS

(mg)

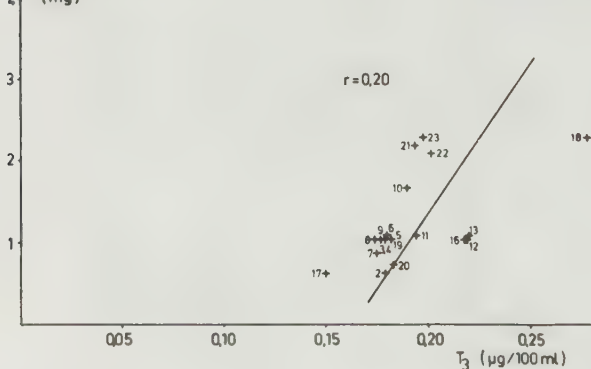


Abbildung 20

Korrelationsfunktionen zwischen dem hormonellen Parameter Östrogenmenge in mg/Zyklus und verschiedenen in vitro-Parametern

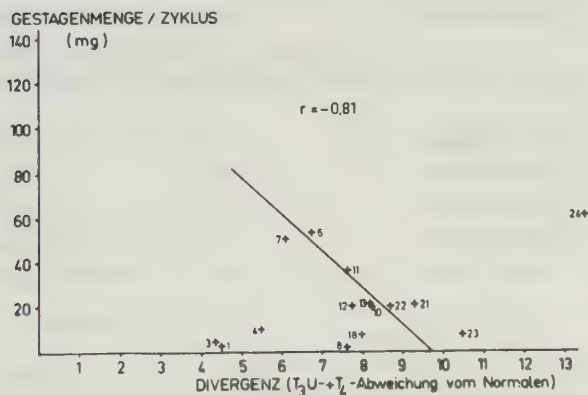
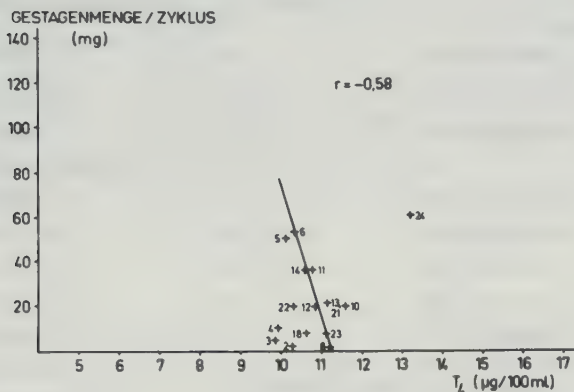
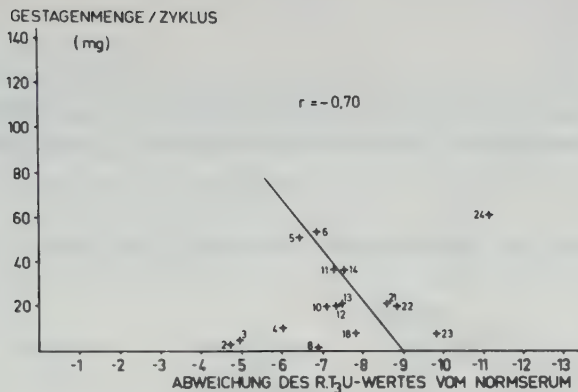


Abbildung 21

Korrelationsfunktionen zwischen dem hormonellen Parameter Gestagenmenge in mg/Zyklus und verschiedenen in vitro-Parametern

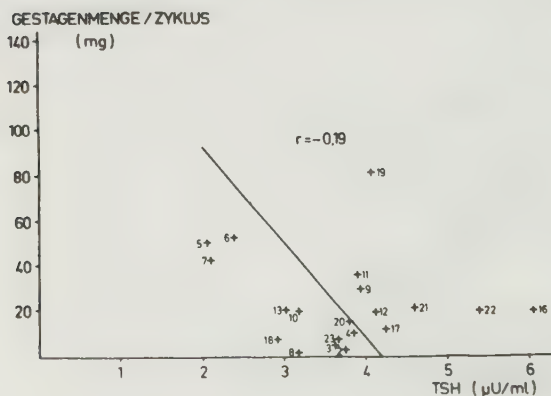
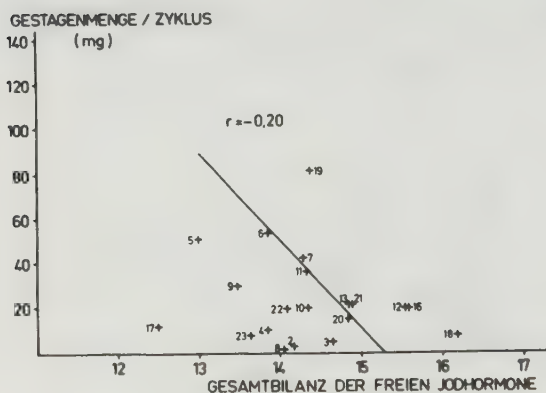
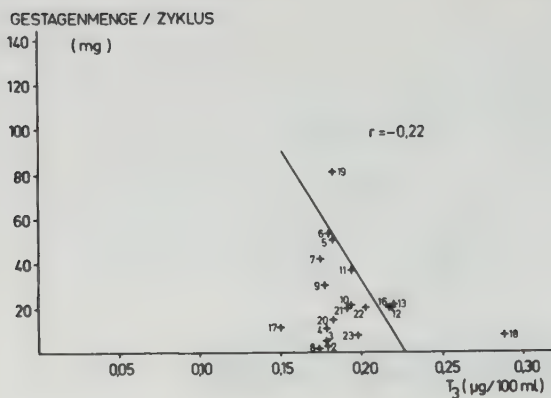


Abbildung 22

Korrelationsfunktionen zwischen dem hormonellen Parameter Gestagenmenge in mg/Zyklus und verschiedenen in vitro-Parametern

Tabelle 22

Abhängigkeit der Schilddrüsen - in vitro - Parameter von der Gestagenmenge in mg/Zyklus bei jeweils annähernd gleicher Östrogenmenge in mg/Zyklus

Aufstellung der einzelnen Präparate und der zugehörigen in vitro-Parameter

Präparat	Gestagen- menge	Gestagenart	R T3 U	T4
Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg				
Yermonil ^R	44	Lynestrenol	- 6,880	19,733
Neorlest ^R	12,6	Noreth.acetat	- 7,766	9,216
Ovysmen ^R	15,75 ⁺	Norethisteron	- 8,537	11,516
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg				
Anovlar ^R	84	Noreth.acetat	- 7,570	9,270
Etalontin ^R	52,5	Noreth.acetat	- 6,445	10,113
Lyndiol ^R	55	Lynestrenol	- 6,862	10,321
Ovanon ^R (ÄÖ)	37,5	Lynestrenol	- 7,297	10,783
Sinovula ^R	31	Noreth.acetat	- 7,080	10,920
Ortho-Novum1/50 ^R	21	Norethisteron	- 7,354	10,860
Anacyclin ^R (ÄÖ)	22	Lynestrenol	- 7,496	11,156
Orlest ^R	21	Noreth.acetat	- 7,712	10,762
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg (ausgenommen Präparate mit sehr kleiner Fallzahl)				
Etalontin ^R	52,5	Noreth.acetat	- 6,445	10,113
Lyndiol ^R	55	Lynestrenol	- 6,862	10,321
Ovanon ^R (ÄÖ)	37,5	Lynestrenol	- 7,297	10,783
Ortho-Novum1/50 ^R	21	Norethisteron	- 7,354	10,860
Anacyclin ^R (ÄÖ)	22	Lynestrenol	- 7,496	11,156
Östrogenmenge 2,1 - 2,3 mg				
Oraconal ^R	8,6	Megest.acetat	- 7,835	10,619
Tri Ervonum ^R	8,6	Megest.acetat	- 9,824	11,098
Anacyclin ^R (M)	22	Lynestrenol	- 8,591	11,153
Ovulen ^R	21	Äth.dioldiacet.	- 8,850	10,305

+ In dieser Gruppe sind zu gleichen Teilen die Präparate Ovysmen 0,5/35^R und Ovysmen 1/35^R enthalten. Es wurde deshalb der mittlere Wert der jeweiligen Gestagenmenge errechnet.

Fortsetzung Tabelle 22

Präparat	Divergenz	T3 - RIA	Gesamtbil. index	TSH
Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg				
Yermonil ^R	7,133	0,175	14,280	2,120
Neorlest ^R	6,502	0,150	12,510	4,250
Ovysmen ^R	9,573	0,183	14,835	3,816
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg				
Anovlar ^R	6,360	-	-	-
Etalontin ^R	6,078	0,182	12,997	2,071
Lyndiol ^R	6,703	0,180	13,855	2,402
Ovanon ^R (ÄÖ)	7,600	0,194	14,321	3,892
Sinovula ^R	7,520	0,177	13,473	3,933
Ortho-Novum 1/50 ^R	7,734	0,219	15,551	4,127
Anacyclin ^R (ÄÖ)	8,172	0,220	14,845	3,022
Orlest ^R	7,994	0,218	15,576	6,050
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg (ausgenommen Präparate mit sehr kleiner Fallzahl)				
Etalontin ^R	6,078	0,182	12,997	2,071
Lyndiol ^R	6,703	0,180	13,855	2,402
Ovanon ^R (ÄÖ)	7,600	0,194	14,321	3,892
Ortho-Novum 1/50 ^R	7,734	0,219	15,551	4,127
Anacyclin ^R (ÄÖ)	8,172	0,220	14,845	3,022
Östrogenmenge 2,1 - 2,3 mg				
Oraconal ^R	7,974	0,288	16,177	2,934
Tri Ervonum ^R	10,442	0,198	13,630	3,675
Anacyclin ^R (M)	9,264	0,194	14,871	4,597
Ovulen ^R	8,675	0,202	14,085	5,400

Tabelle 23

Abhängigkeit der Schilddrüsen-in vitro - Parameter von der Gestagenmenge in mg/Zyklus bei jeweils annähernd gleicher Östrogenmenge in mg/Zyklus

Ergebnisse der statistischen Auswertung

in vitro Parameter	Korrel. koeff.	Anzahl	Signi- fikanz	Steigung (Gerade)	Abschnitt (x-Achse)
	r	n	p	a	b

Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg

R T3 U	- 0,84	3	-	- 0,040	- 8,70
T 4	0,27	3	-	0,018	10,05
Divergenz	- 0,23	3	-	- 0,022	8,27
T3 - RIA	0,37	3	-	0,00037	0,16
Ges.bilanz	0,37	3	-	0,026	13,24
TSH - RIA	- 0,99	3	0,1	- 0,065	4,96

Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg

R T3 U	- 0,87	7	0,01	- 0,025	- 8,05
T4	- 0,95	8	0,001	- 0,026	11,58
Divergenz	- 0,87	8	0,01	- 0,031	8,51
T3 - RIA	- 0,82	7	0,05	- 0,0011	0,237
Ges.bilanz	- 0,80	7	0,05	- 0,055	16,25
TSH - RIA	- 0,73	7	0,1	- 0,066	5,92

Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg (ohne Präparate mit sehr kleiner Fallzahl)

R T3 U	- 0,87	5	0,1	- 0,023	- 7,97
T 4	- 0,84	5	0,1	- 0,021	11,41
Divergenz	- 0,90	5	0,05	- 0,047	9,04
T3 - RIA	- 0,99	5	0,01	- 0,0012	0,244
Ges.bilanz	- 0,90	5	0,05	- 0,054	16,347
TSH - RIA	- 0,75	5	-	- 0,042	4,67

Östrogenmenge 2,1 - 2,3 mg

R T3 U	- 0,08	4	-	- 0,0092	- 8,91
T 4	- 0,14	4	-	- 0,0075	10,91
Divergenz	- 0,12	4	-	- 0,017	9,34
T3 - RIA	- 0,58	4	-	¹ 0,004	0,27
Ges.bilanz	- 0,20	4	-	- 0,031	15,15
TSH - RIA	0,89	4	0,05	0,129	2,22

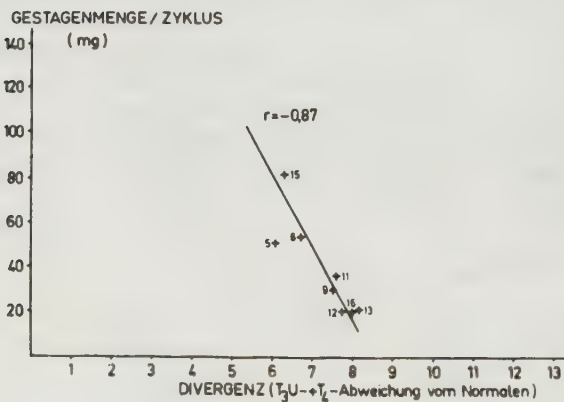
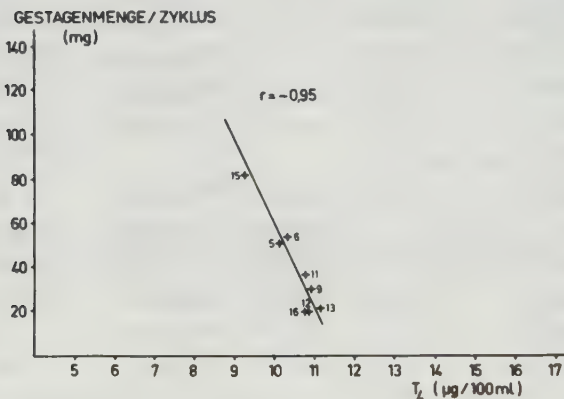
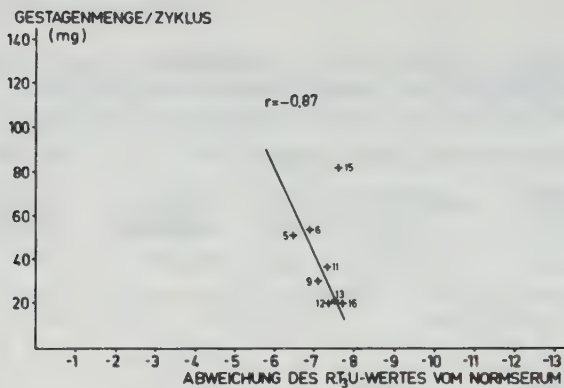


Abbildung 23

Korrelationsfunktionen zwischen dem hormonellen Parameter Gestagenmenge in mg/Zyklus und verschiedenen in vitro-Parametern bei annähernd gleicher Östrogenmenge (1,05-1,10 mg)

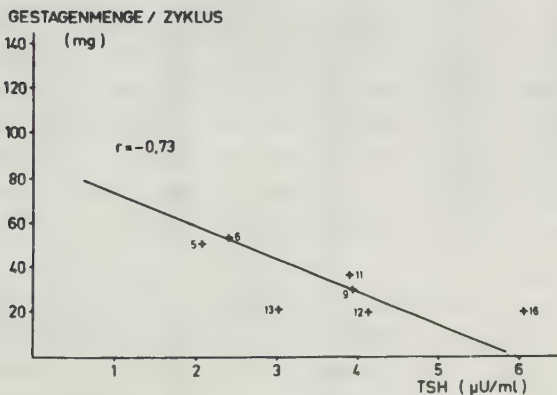
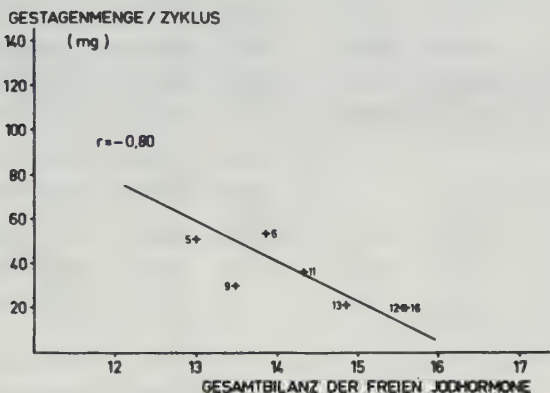
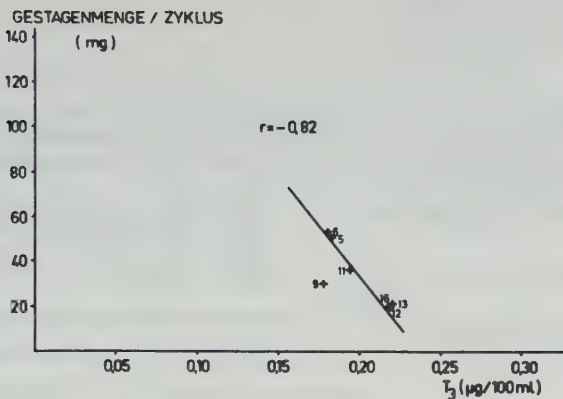


Abbildung 24

Korrelationsfunktionen zwischen dem hormonellen Parameter Gestagenmenge in mg/Zyklus und verschiedenen in vitro-Parametern bei annähernd gleicher Östrogenmenge (1,05-1,10 mg)

Tabelle 24

Abhängigkeit der Schilddrüsen-in vitro-Parameter von der Östrogenmenge in mg/Zyklus bei jeweils annähernd gleicher Gestagenmenge in mg/Zyklus (21 - 22 mg)

Aufstellung der einzelnen Präparate und der zugehörigen in vitro-Parameter

Präparat	Ö.M.	Gestagen	R T3 U	T4	Diverg.	T3-RIA	Ges.bilanz	TSH
Ortho-Novum1/50 ^R	1,05	Norethisteron	-7,354	10,860	7,734	0,219	15,551	4,127
Orlest ^R	1,05	Norethist.acetat	-7,712	10,762	7,994	0,218	15,576	6,050
Anacyclin(AÖ) ^R	1,10	Lynestrenol	-7,496	11,156	8,172	0,220	14,845	3,022
Ortho-Novum1/80 ^R	1,68	Norethisteron	-7,107	11,587	8,214	0,190	14,363	3,191
Ovulen ^R	2,10	Äthinodioldiacet.	-8,850	10,305	8,675	0,202	14,085	5,400
Anacyclin ^R (M)	2,20	Lynestrenol	-8,591	11,153	9,264	0,194	14,871	4,597

Ergebnisse der statistischen Auswertung

in vitro Parameter	Korrel. koeff.	Anzahl	Signi- fikanz		Steigung (Gerade)		Abschnitt (x-Achse)
			p	a	a	b	
R T3 U	0,74	6	0,1	0,979	-	6,35	
T 4	-0,08	6	-	-0,063		11,07	
Divergenz	0,90	6	0,05	0,916		6,94	
T3 - RIA	-0,85	6	0,05	-0,021		0,24	
Ges.bilanz	-0,72	6	0,1	-0,817		16,13	
TSH - RIA	0,14	6	-	0,314		3,92	

Tabelle 25

Abhängigkeit der Schilddrüsen - in vitro-Parameter von der Gestagenmenge in mg/Zyklus bei jeweils annähernd gleicher Östrogenmenge in mg/Zyklus und definierter Art des Gestagens

Aufstellung der einzelnen Präparate und der Werte der zugehörigen in vitro-Parameter

Präparat	R T3 U	T 4	Diver- genz	T3-RIA	Ges.bil.	TSH	G.M.

Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg							
Gestagenart: Norethisteronacetat							
Anovlar ^R	(-7,570) ⁺	9,270	6,360	-	-	-	84
Etalontin ^R	-6,445	10,113	6,078	0,182	12,997	2,071	52,5
Sinovular ^R	-7,080	10,920	7,520	0,177	13,473	3,933	31
Orlest ^R	-7,712	10,762	7,994	0,218	15,576	6,050	21
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg							
Gestagenart: Lynestrenol							
Lyndiol ^R	-6,862	10,321	6,703	0,180	13,855	2,402	55
Ovanon ^R (ÄÖ)	-7,927	10,783	7,600	0,194	14,321	3,892	37,5
Anacyclin ^R (ÄÖ)	-7,496	11,156	8,172	0,220	14,845	3,022	22
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg							
Gestagenart: Norethisteronacetat, Lynestrenol							
Anovlar ^R	(-7,570) ⁺	9,270	6,360	-	-	-	84
Lyndiol ^R	-6,862	10,321	6,703	0,180	13,855	2,402	55
Etalontin ^R	-6,445	10,113	6,078	0,182	12,997	2,071	52,5
Ovanon ^R (ÄÖ)	-7,297	10,783	7,600	0,194	14,321	3,892	37,5
Sinovula ^R	-7,080	10,920	7,520	0,177	13,473	3,933	31
Anacyclin ^R (ÄÖ)	-7,496	11,156	8,172	0,220	14,845	3,022	22
Orlest ^R	-7,712	10,762	7,994	0,218	15,576	6,050	21

⁺ Diese Gruppe enthält bei sehr geringer Fallzahl für den R T3 U - Test einige aus dem Rahmen fallende Einzelwerte, die zu einer Veränderung des Mittelwertes geführt haben. Das Präparat wurde deshalb für den R T3 U - Test nicht berücksichtigt.

Tabelle 26

Abhängigkeit der Schilddrüsen - in vitro - Parameter von der Gestagenmenge in mg/Zyklus bei jeweils annähernd gleicher Östrogenmenge in mg/Zyklus und definierter Art des Gestagens

Ergebnisse der statistischen Auswertung

in vitro Parameter	Korrel. koeff.	Anzahl	Signi- fikanz	Steigung (Gerade)	Abschnitt (x-Achse)
	r	n	p	a	b

Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg

Gestagenart: Norethisteronacetat

R T3 U	- 0,98	3	(0,1) ⁺⁺	- 0,039	- 8,42
T 4	- 0,97	4	0,05	- 0,026	11,50
Divergenz	- 0,82	4	(0,1) ⁺⁺	- 0,027	8,26
T3 - RIA	- 0,66	3	-	- 0,00092	0,225
Ges.bilanz	- 0,85	3	(0,1) ⁺⁺	- 0,072	16,54
TSH - RIA	- 0,97	3	(0,1) ⁺⁺	- 0,12	8,20

Östrogenmenge 1,05 - 1,1 mg

Gestagenart: Lynestrenol

R T3 U	- 0,98	3	0,1	- 0,019	- 7,96
T 4	- 0,99	3	0,05	- 0,025	11,72
Divergenz	- 0,99	3	0,1	- 0,045	9,20
T3 - RIA	- 0,98	3	(0,1) ⁺⁺	- 0,0012	0,244
Ges.bilanz	- 0,99	3	0,05	- 0,030	15,48
TSH - RIA	- 0,45	3	-	- 0,020	3,88

Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg

Gestagenarten: Norethisteronacetat, Lynestrenol

R T3 U	- 0,89	6	0,05	- 0,028	- 8,16
T 4	- 0,96	7	0,001	- 0,027	11,66
Divergenz	- 0,86	7	0,05	- 0,032	8,57
T3 - RIA	- 0,78	6	0,1	- 0,001	0,233
Ges.bilanz	- 0,76	6	0,1	- 0,048	15,94
TSH - RIA	- 0,74	6	0,1	- 0,072	6,19

⁺⁺Die in Klammern gesetzten Werte für p liegen dicht unterhalb des geforderten Signifikanzniveaus

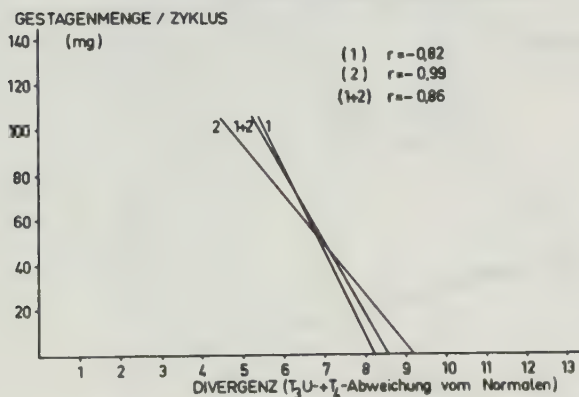
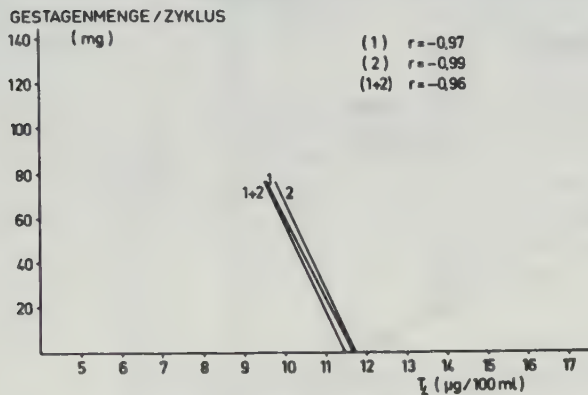
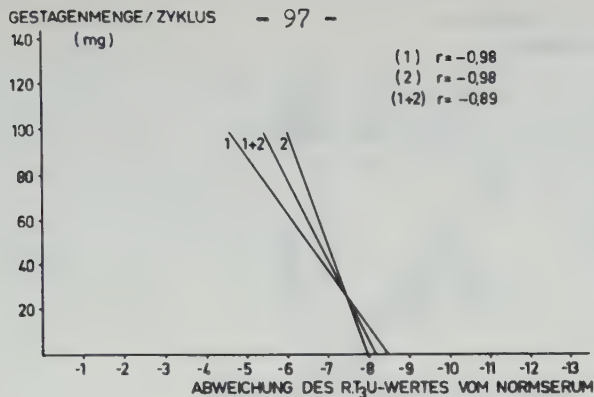


Abbildung 25

Korrelationsfunktionen zwischen dem hormonellen Parameter Gestagenmenge in mg/Zyklus und verschiedenen in vitro-Parametern bei annähernd gleicher Östrogenmenge (1,05-1,10 mg) und definierter Art des Gestagens

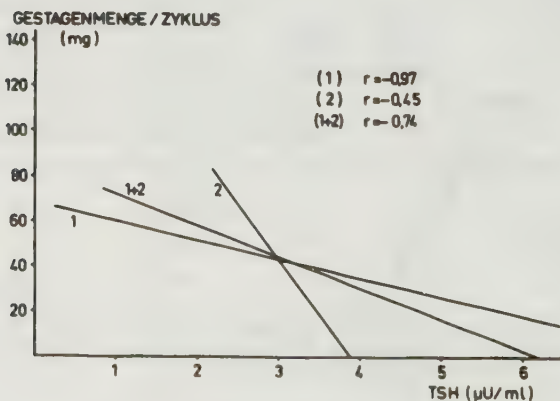
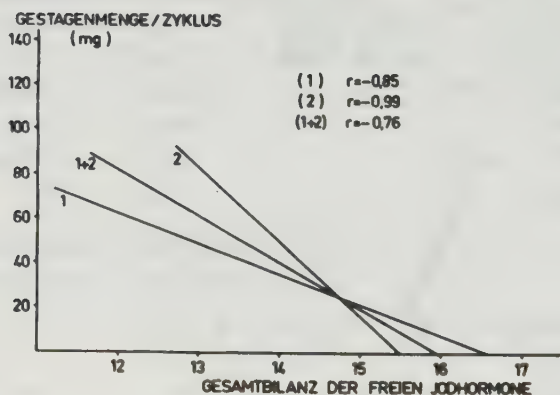
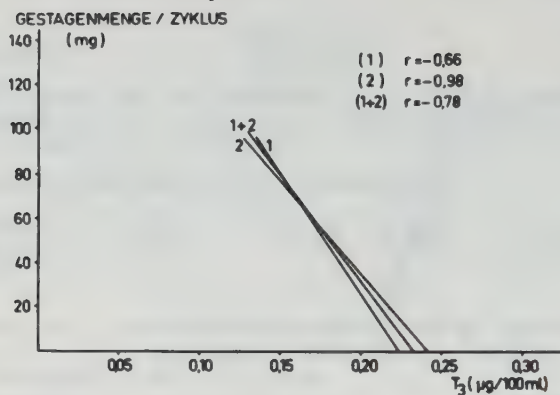


Abbildung 26

Korrelationsfunktionen zwischen dem hormonellen Parameter Gestagenmenge in mg/Zyklus und verschiedenen in vitro-Parameter bei annähernd gleicher Östrogenmenge (1,05-1,10 mg) und definierter Art des Gestagens

Tabelle 27

Abhängigkeit der Schilddrüsen - in vitro - Parameter von der
Östrogenmenge in mg/Zyklus bei gleicher Gestagenmenge in mg/Zyklus
und jeweils gleicher Art des Gestagens

Aufstellung der einzelnen Präparate und der zugehörigen in vitro-Parameter

Präparat	Ö.M.	R	T3	U	T 4	Diverg.	T3 - RIA	Ges.bilanz	TSH
Gestagenmenge 22 mg									
Gestagenart: Lynestrenol									
Anacyclin ^R (ÄÖ)	1,10	-7,496			11,156	8,172	0,220	14,845	3,022
Anacyclin ^R (M)	2,20	-8,591			11,153	9,264	0,194	14,871	4,597
Gestagenmenge 37,5 mg									
Gestagenart: Lynestrenol									
Ovanon ^R (ÄÖ)	1,10	-7,297			10,783	7,600	0,194	14,321	3,892
Ovanon ^R (M)	1,685	-7,549			10,573	7,642	-	-	-

Tabelle 28

Aufstellung der verschiedenen Gestagene und der ihnen jeweils zugehörigen Präparate unter Aufgliederung in Gruppen mit annähernd gleicher Östrogenmenge in mg/Zyklus

Gestagen- gruppe	Gestagen	Präparate	Präparat- nummer
Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg			
I	D - Norgestrel	Microgynon ^R	2
III	Lynestrenol	Yermonil ^R	7
IV	Norethisteronacetat	Neorlest ^R	17
V	Norethisteron	Ovysmen ^R	20
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg			
I	D - Norgestrel	Neogynon ^R	3
		Sequilar ^R	8
II	D,L - Norgestrel	Eugynon ^R	4
III	Norethisteronacetat	Etalontin ^R	5
		Sinovula ^R	9
		Anovlar ^R	15
		Orlest ^R	16
IV	Lynestrenol	Lyndiol ^R	6
		Ovanon ^R (ÄÖ)	11
		Anacyclin ^R (ÄÖ)	13
V	Norethisteron	Ortho-Novum 1/50 R	12
VI	Megestrolacetat	Planovin ^R	19
Östrogenmenge 1,68 - 1,685 mg			
IV	Lynestrenol	Ovanon ^R (M)	14
V	Norethisteron	Ortho-Novum 1/80	10
Östrogenmenge 2,10 - 2,30 mg			
IV	Lynestrenol	Anacyclin ^R (M) ^R	21
V	Megestrolacetat	Oraconal ^R	18
		Tri Ervonum ^R	23
VII	Äthinodioldiacetat	Ovulen ^R	22
VIII	Chlormadinonacetat	Aconcen ^R	24
		Estirona ^R	25

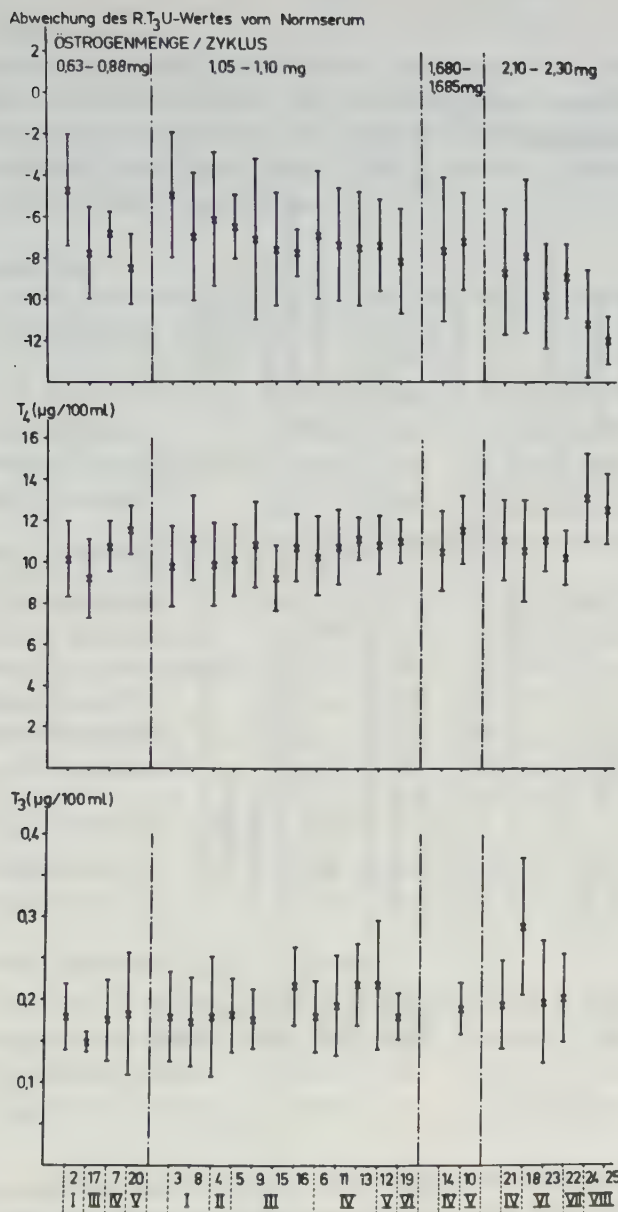


Abbildung 27

Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Antikonzeptivapräparate (1 - 25) bei Berücksichtigung gleicher Gestagenanteile (I - VIII) und Aufteilung in Gruppierungen annähernd gleicher Östrogenmenge (mg/Zyklus)

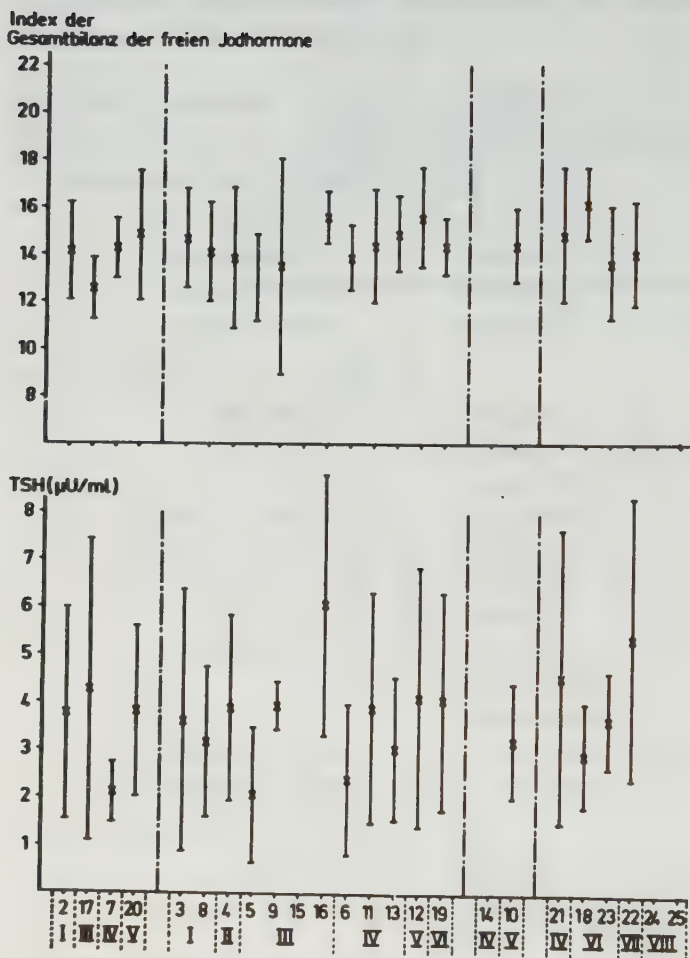


Abbildung 27

Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Antikonzeptivapräparate (1 - 25) bei Berücksichtigung gleicher Gestagenanteile (I - VIII) und Aufteilung in Gruppierungen annähernd gleicher Östrogenmenge (mg/Zyklus)

Tabelle 29

Aufstellung der verschiedenen Gestagene unter Zusammenfassung der ermittelten Werte für die jeweiligen zugehörigen Präparate und der gefundenen in vitro-Werte (Mittelwert und Standardabweichung) bei Aufteilung in Gruppierungen annähernd gleicher Östrogenmenge (mg/Zyklus)

Gestagen	R T3 U	T 4	Divergenz
Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg			
D - Norgestrel	-4,735 2,700	10,257 1,869	4,512
Lynestrenol	-6,880 1,096	10,733 1,265	7,133
Norethisteronacetat	-7,766 2,240	9,216 1,932	6,502
Norethisteron	-8,537 1,686	11,516 1,183	9,573
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg			
D - Norgestrel	-5,315 3,143	10,093 2,048	4,928
D,L - Norgestrel	-6,038 3,271	9,927 2,028	5,485
Norethisteronacetat	-7,016 2,186	10,130 1,774	6,666
Lynestrenol	-7,042 2,987	10,517 1,871	7,079
Norethisteron	-7,354 2,230	10,860 1,430	7,734
Megestrolacetat	-8,100 2,572	11,012 1,069	8,632
Östrogenmenge 1,68 - 1,685 mg			
Lynestrenol	-7,549 3,514	10,573 1,966	7,642
Norethisteron	-7,107 2,392	11,587 1,619	8,214
Östrogenmenge 2,10 - 2,30 mg			
Lynestrenol	-8,591 3,084	11,153 1,965	9,264
Megestrolacetat	-8,626 3,457	10,797 2,177	8,943
Äthinodioldiacetat	-8,850 2,012	10,305 1,359	8,675
Chlormadinonacetat	-11,285 2,372	13,090 2,027	13,895

Tabelle 30

Aufstellung der verschiedenen Gestagene unter Zusammenfassung der ermittelten Werte für die jeweiligen zugehörigen Präparate und der gefundenen in vitro - Werte (Mittelwert und Standardabweichung) bei Aufteilung in Gruppierungen annähernd gleicher Östrogenmenge (mg/Zyklus)

Gestagen	T3 - RIA		Ges.bilanz		TSH	
Östrogenmenge 0,63 - 0,88 mg						
D - Norgestrel	0,179	0,040	14,179	2,091	3,768	2,221
Lynestrenol	0,175	0,050	14,280	1,282	2,120	0,630
Norethisteronacetat	0,150	0,012	12,510	1,357	4,250	3,181
Norethisteron	0,183	0,074	14,835	2,759	3,816	1,794
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg						
D - Norgestrel	0,178	0,054	14,470	2,101	3,491	2,297
D,L - Norgestrel	0,179	0,073	13,851	3,012	3,866	1,954
Norethisteronacetat	0,189	0,043	13,702	2,563	3,200	2,063
Norethisteron	0,219	0,078	15,551	2,117	4,127	2,731
Megestrolacetat	0,182	0,028	14,380	1,213	4,100	2,306
Östrogenmenge 1,68 - 1,685 mg						
Lynestrenol	-	-	-	-	-	-
Norethisteron	0,190	0,031	14,363	1,546	3,191	1,195
Östrogenmenge 2,10 - 2,30 mg						
Lynestrenol	0,194	0,054	14,871	2,859	4,597	3,085
Megestrolacetat	0,255	0,089	15,250	2,173	3,203	1,102
Äthinodioldiacetat	0,202	0,053	14,085	2,213	5,400	2,969
Chlormadinonacetat	-	-	-	-	-	-

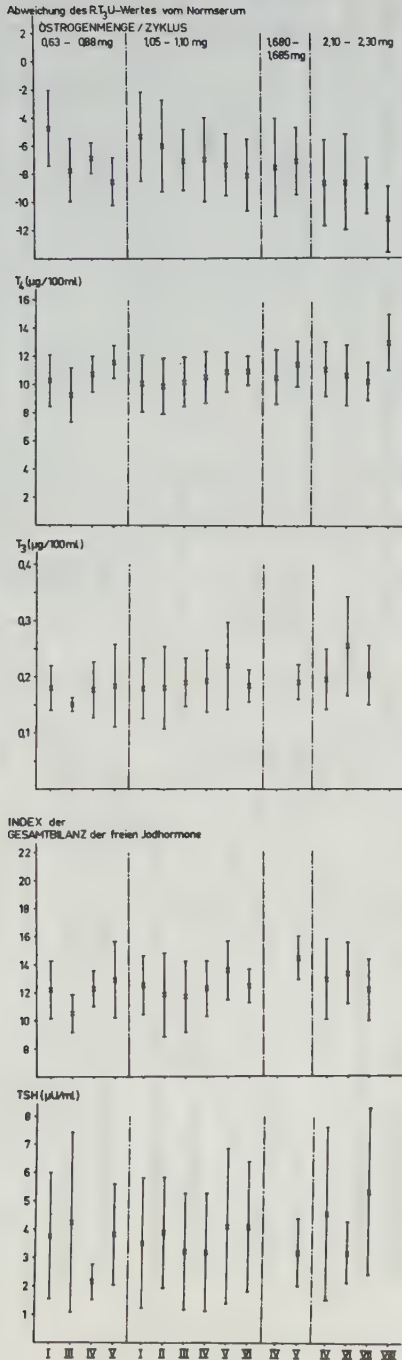


Abbildung 28
Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Gestagengruppierungen
mit jeweils annähernd gleicher Östrogenmenge (mg/Zyklus)

Tabelle 31

Gegenüberstellung der in vitro-Werte verschiedener Gestagensgruppierungen
bei annähernd gleicher Östrogen- und Gestagenmenge (mg/Zyklus)

Gestagen	R T3 U	T 4	Divergenz	T3 - RIA	Ges.bilanz	TSH
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg						
Gestagenmenge 21 - 22 mg						
Lynestrenol	- 7,496	11,156	8,172	0,220	14,845	3,022
Norethisteron	- 7,354	10,860	7,734	0,219	15,551	4,127
- 106 -						
Östrogenmenge 1,05 - 1,10 mg						
Gestagenmenge 52,5 - 55 mg						
Norethisteronacetat	- 6,445	10,113	6,078	0,182	12,997	2,071
Lynestrenol	- 6,862	10,321	6,703	0,180	13,855	2,402

R T3 U - Test

	I	II	III	IV	V	VI
I		●	●●	●●	●●	●
II			●	●●	●	
III	=	=		=	=	
IV	▲	▲▲				
V	▲	▲▲	▲			
VI					=	

	I	II	III	IV	V	VI
I		==			●	==
II			==			==
III		==		==		==
IV						==
V		▲	▲	▲		
VI	==	==	==	==		

I	I	II	III	IV	V	VI
II			II			II
III				II		II
IV						
V						II
VI						

T 4 - Test

Gesamtbilanzindex

TSH - RIA -
Test

T 3 - RIA -
Test

R T3 U - Test

I	I	III	IV	V
I	●	●	●	●●
III				
IV		▲		●
V	▲	▲▲		

	I	III	IV	V
I			II	II
III			II	II
IV				II
V	II			

I	I	III	IV	V
I		II		II
III				II
IV				●
V				

T 4 - Test

Gesamtbilanz-
index

Abbildung 29

F + T - Testergebnisse der einzelnen Gestangsgruppen bei verschiedenen in vitro - Parametern

Östrogenmenge / Zyklus 0,63 - 0,88 mg

	I	III	IV	V
I		.012	.088	<10-3
III	.21		.44	.48
IV	.47	.087		.078
V	.032	.006	.16	

	I	III	IV	V
I		.33	.85	.87
III	.30		.54	.56
IV	.92	.16		.83
V	.52	.29	.92	

	I	III	IV	V
I		.78	.12	.96
III			.42	.79
IV				.067
V				

Tabelle 32

F + T - Testergebnisse der einzelnen Gestagensgruppen bei verschiedenen in vitro - Parametern

Östrogenmenge / Zyklus 1,05 - 1,10 mg

TSH - RIA - Test

	I	II	III	IV	V	VI
I		.015	<10-4	<10-9	<10-3	.021
II	.38		.017	<10-3	.014	.10
III	.91	.53		.94	.55	.24
IV	.011	<10-3	.19		.35	.35
V	.015	.004	.070	.34		.46
VI	.21	.13	.18	.46	.78	

⁻¹⁰⁸⁻
T 3 - RIA - Test

	I	II	III	IV	V	VI
I		.94	.47	.11	.035	.89
II	.29		.63	.25	.12	.93
III	.26	.88		.82	.25	.80
IV	.49	.49	.39		.16	.74
V	.12	.090	.070	.041		.45
VI	.94	.77	.67	.90	.39	

R T3 U - Test

	I	II	III	IV	V	VI
I		.44	.69	.45	.42	.66
II			.32	.12	.73	.85
III				.99	.37	.52
IV					.19	.47
V						.99
VI						

T 4 - Test
TSH - RIA - Test

Gesamtbilanzindex
T 3 - RIA - Test R T3 U - Test

Östrogenmenge / Zyklus 1,68 - 1,685 mg

R T3 U - Test		
IV	IV	V
V	▲	II
	▲	

T 4 - Test

Östrogenmenge / Zyklus 2,10 - 2,30 mg

R T3 U - Test				
IV	IV	VI	VII	VIII
V		II	II	●
V			II	●
V	▲			●
V	▲	▲	▲	

T 4 - Test

Gesamt-
bilanzindex

T 3 - RIA -
Test

IV	IV	VI	VII
V			II
V	II		
V	II	II	

Abbildung 30
F + T - Testergebnisse der einzelnen
Gestagensgruppen bei verschiedenen
in vitro - Parametern

TSH - RIA -
Test

IV	IV	VI	VII
V			II
V			●
V			

Östrogenmenge / Zyklus 1,68 - 1,685 mg

	IV	V
IV		.52
V	.008	

T 4 - Test

R T3 U - Test

Östrogenmenge / Zyklus 2,10 - 2,30 mg

	IV	VI	VII	VIII
IV		.95	.68	$< 10^{-3}$
VI	.31		.71	.001
VII	.047	.36		.002
VIII	$< 10^{-3}$	$< 10^{-4}$	$< 10^{-4}$	

T 4 - Test

R T3 U - Test

Gesamt-
bilanzindex

T 3 - RIA -
Test

	IV	VI	VII
IV		.10	.85
VI	.75		.44
VII	.73	.50	

TSH - RIA -
Test

	IV	VI	VII
IV		.27	.75
VI			.063
VII			

Tabelle 33

F + T - Testergebnisse der einzelnen
Gestagensgruppen bei verschiedenen
in vitro- Parametern

ERGEBNISSE

Antituberkulotika

-

Einzelpräparate

R T3 U - Test

Wie der R T3 U - Mittelwert der Gesamtgruppe aller Antituberkulotikapräparate mit - 3,081 signifikant niedriger als der Wert des Normalkollektivs liegt, so zeigen auch die Mittelwerte der verschiedenen Kombinationengruppen fast durchweg gegenüber dem Normalkollektiv erniedrigte Werte (Tab. 34, Abb. 31). Dieses Verhalten findet man im F + T - Test weitgehend bestätigt (siehe Tab. 35, Abb. 33). Man muß bei der folgenden Auswertung der gefundenen Ergebnisse berücksichtigen, daß die Fallzahlen pro Gruppe für einige der Mehrfachkombinationen sehr gering und damit statistisch gesehen nur von beschränkter Aussagekraft sein können. Dies betrifft im wesentlichen die Gruppen 4 - 10 (Tab.3).

Betrachtet man also zunächst die Gruppen 1,2,3, so findet man in allen Fällen einen erniedrigten R T3 U - Wert, 1 (- 2,585), 2 (- 3,168), 3 (- 5,431), wobei 1 und 2 gegen 3 jeweils signifikant verschieden im F + T - Test sind, während 1 und 2 zueinander eine eher gleiche Signifikanz zeigen (Tab. 35).

Eine Aufteilung in Einzelsubstanzen unter den verschiedenen Antituberkulotika ist aufgrund der fast immer durchgeführten Mehrfachkombinationstherapie nicht möglich.

In diesen ersten drei Gruppen kommen die fünf wichtigsten heute in der Therapie verwendeten Antituberkulotikapräparate vor (INH, EMB, RMP, PAS, SM). Auch die weiteren Kombinationengruppen stellen im wesentlichen eine Kombination mehrerer der genannten Präparate dar. Veränderungen der schilddrüsen-spezifischen in vitro - Werte müssen also unter dem Einfluß eines oder mehrerer dieser Präparate stattfinden.

Daß diese Einflüsse vorhanden sind, zeigt das Absinken des R T3 U - Wertes, daß sie wahrscheinlich unterschiedlich

stark für die einzelnen Gruppen sind, zeigen die Unterschiede der Gruppenmittelwerte (Tab.34, Abb. 31).

Vergleicht man nun die genannten Gruppen miteinander, so findet man bei Gruppe 3 (INH-EMB-RMP-SM) gegenüber der Gruppe 2 (INH-EMB-RMP) ein signifikantes Absinken des R T3 U, wofür eventuell das in 3 zusätzlich vorhandene SM verantwortlich sein könnte. In Gruppe 1 wiederum zeigt sich gegenüber 3 ein signifikant, gegenüber 2 ein nicht signifikant höherer R T3 U - Wert. Bei der oben beschriebenen, möglicherweise vorhandenen Wirkung des SM auf den R T3 U könnte man in dieser Gruppe einen dem entgegengerichteten Einfluß der PAS vermuten.

Bezieht man in diese Betrachtungen das Verhalten der Gruppe 10 (INH-EMB) mit ein, in der gegenüber der Gruppe 2 das RMP fehlt, so könnte man möglicherweise auch für das RMP einen dem SM entgegengerichteten R T3 U - steigernden Effekt vermuten. Doch hier wird die Beurteilung aufgrund der geringen Fallzahl bereits unsicher, ebenso bei Gruppe 4 (INH-EMB-SM), die einen höheren R T3 U - Mittelwert als alle übrigen Gruppen aufweist (- 0,828), und eigentlich einer R T3 U - senkenden Wirkung des SM widerspräche.

Auffällig ferner noch die Gleichheit der Mittelwerte der Gruppen 3 und 10, wo, sofern man eine senkende Wirkung des SM annimmt, wiederum möglicherweise eine gegensätzliche Wirkung dem RMP zukäme, was der oben geäußerten Vermutung über das Verhalten des RMP entspräche.

Über das Verhalten der Komponenten INH - EMB läßt sich keine sichere Aussage treffen, da beide nicht aufzutrennen sind, man kann aber auch hier sicher zumindest eine Tendenz zur Abnahme des R T3 U vermuten.

Die übrigen bisher nicht näher untersuchten Gruppen weisen so geringe Fallzahlen auf (5 und weniger), daß die zustandekommenden Mittelwerte in ihrer statistischen Aussagekraft als gering anzusehen sind.

T 4 - Test

Wie bereits der Mittelwert der Gesamtgruppe aller Antituberkulotikapräparate, so zeigen auch die Mehrzahl der Präparategruppen gegenüber der Norm signifikant erniedrigte T 4 - Werte, wobei allerdings auch unter den Gruppen selbst in einigen Fällen signifikante Unterschiede der Mittelwerte bestehen (siehe Tab. 34,35, Abb. 31,33).

Betrachtet man dabei zunächst wieder die Gruppe mit den statistisch signifikanten Fallzahlen (1 - 3), so zeigt sich diesmal signifikante Verschiedenheit zwischen 1 und 2 sowie zwischen 1 und 3, während 2 gegenüber 3 eher zu gleicher Signifikanz tendiert. Wiederum findet man ein deutliches Ausscheren der neben INH-EMB-RMP noch SM enthaltenden Gruppe 3, die mit 6,931 einen besonders niedrigen T 4 - Wert aufweist. Nur wenig höher liegt dieser bei Gruppe 2 (INH-EMB-RMP), was auf augenscheinlich auch bei diesen Präparaten vorhandene T 4 - senkende Einflüsse schließen läßt.

In der Gruppe 1 (INH-SM-PAS) liegt der Mittelwert höher als bei den beiden oben genannten (7,917). Ob daran das Fehlen von RMP und /oder von EMB schuld ist, oder andererseits die Anwesenheit von PAS, kann aus dem vorliegenden Material nicht sicher beantwortet werden.

Wenn man ferner die Gruppen 4 und 10 noch unter gewissen, bereits genannten Einschränkungen mitberücksichtigt, so scheinen INH-EMB allein einen nur gering senkenden Einfluß auf den T 4 - Wert zu besitzen (8,083), während bei zusätzlicher Anwesenheit von SM der Wert deutlicher absinkt (7,042). Dieser Abfall ist im F + T - Test schwach signifikant. Aus dem zuletzt genannten könnte man möglicherweise doch auf einen zumindestens dem SM entgegengerichteten Einfluß der PAS schließen.

T 3 - Test (RIA)

Der Mittelwert der Gesamtgruppe liegt, wie bereits weiter vorn genannt mit 0,137 ng/100ml geringfügig höher als der entsprechende Wert des Normalkollektivs (0,130) (Tab.34,Abb.31).

Es besteht zwischen beiden Verteilungen jedoch keine signifikante Verschiedenheit (siehe Tab.35, Abb.33).

Bei diesem in vitro-Test ist das Ungleichgewicht der Gruppengrößen zwischen den ersten drei und den restlichen Gruppen noch stärker ausgeprägt als bei den vorhergehenden Tests (R T3 U, T4) (Tab.3).

Wir finden dabei für die Gruppen 2 und 3 gegenüber dem Normalkollektiv signifikant höhere Mittelwerte, (0,147 bzw. 0,144), für die Gruppe 1 einen gegenüber der Norm leicht erniedrigten, aber nicht signifikanten Abfall (0,125). Außerdem zeigt sich Gruppe 1 gegenüber 2 und 3 im F + T - Test signifikant verschieden (Tab.35). Die Mittelwerte der übrigen Gruppen, soweit überhaupt Werte vorliegen, bewegen sich im oben genannten Rahmen. Lediglich die Gruppe 10 (INH-EMB) zeigt mit 0,102 ng/100 ml) doch einen stärkeren, im F + T - Test signifikanten Abfall, der aber bei einer Gruppengröße von lediglich 3 Fällen nur eingeschränkte Aussagekraft haben kann. Es ist weiterhin unmöglich, unterschiedliche Einflüsse der einzelnen Präparate innerhalb der Kombinationen herauszufiltern, dazu ist das vorliegende Material zu klein.

Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone

In der Gesamtgruppe Antituberkulotika ist der Gesamtbilanzindex gegenüber der Norm signifikant erniedrigt (Tab.35, Abb. 33).

Dies ist in Anbetracht der Zusammensetzung dieser Größe auch zu erwarten, denn wir finden ja sowohl den R T3 U -, wie auch T4 - Wert der Gesamtgruppe erniedrigt bei im wesentlichen im Normbereich liegenden Gesamt - T3 (RIA) (Tab.34, Abb. 31).

Betrachtet man wiederum zunächst die ersten drei Gruppen, so sieht man auch bei den Präparatengruppen eine deutliche Abhängigkeit des Gesamtbilanzindex zumindest von R T3 U - und T4 - Wert.

Gruppe 3 weist mit 10,27 den niedrigsten, Gruppe 1 mit 11,94 den höchsten Gesamtbilanzwert auf, Gruppe 2 liegt mit 11,60 dazwischen (Tab.34).

Die Abhängigkeit der Gesamtbilanzwerte von R T3 U - und T4 - Wert ist bei den übrigen Gruppen auf den ersten Blick nicht so deutlich zu erkennen, weil sich R T3 U - und T4 - Wert in diesen Fällen nicht immer gleichsinnig verhalten. Außerdem spielen auch hier sicherlich die sehr geringen Gruppengrößen eine nicht unerhebliche Rolle.

TSH - Test (RIA)

Der Basis - TSH - Spiegel ist bei der Gesamtgruppe gegenüber dem Normalkollektiv hochsignifikant erhöht (Tab.36, Abb.34).

Er ist auch in den einzelnen Präparatekombinationen der verschiedenen Antituberkulotika fast durchweg signifikant gegenüber der Norm erhöht (Tab.34). Dort, wo dies nicht der Fall ist, liegen sehr kleine Fallzahlen pro Gruppe vor (Tab.3).

Betrachtet man wiederum die ersten drei Gruppen mit ihren statistisch relevanten Fallzahlen, so findet man eine eindrucksvolle Korrelation zwischen der Höhe der Gesamtbilanz und dem TSH - Spiegel (indirekte Proportionalität). Dieses Verhalten wird durch den F + T - Test bestätigt, wo sich zwischen den beiden Gruppen mit den höheren Gesamtbilanzwerten (1 und 2) und der Gruppe mit der niedrigen Gesamtbilanz (3) eine hochsignifikante Verschiedenheit ergibt (Abb.33, Tab.35).

Bezieht man nun die TSH - Mittelwerte aller Präparategruppen in die Korrelationsberechnung zwischen Gesamtbilanzindex und TSH - Wert mit ein, so findet man eine signifikante indirekte Abhängigkeit des TSH - Spiegels von der Höhe der Gesamtbilanzwerte, das heißt, mit sinkendem Gesamtbilanzwert nimmt die Höhe des TSH - Spiegels zu. ($r = 0,74$, $p < 0,1$) (Abb.32).

• Präparat	R T3 U	T4	T3 - RIA	Ges. Bil.	TSH					
1 INH-SM-PAS	-2,585	3,701	7,917	1,840	0,125	0,023	11,94	1,419	4,553	2,051
2 INH-EMB-RMP	-3,168	2,526	7,272	1,283	0,147	0,029	11,600	1,466	4,501	1,647
3 INH-EMB-RMP-SM	-5,431	3,369	6,931	1,339	0,144	0,036	10,27	1,305	6,755	2,178
4 INH-EMB-SM	-0,828	2,676	7,042	1,099	0,124	0,009	10,99	0,657	5,700	2,545
5 INH-RMP-SM	-1,650	2,616	5,300	0,707	-	-	-	-	-	-
6 PAS-RMP-SM	-2,025	2,502	7,850	0,450	0,137	0,010	11,33	0,063	2,800	0,424
7 RMP-EMB-CS	-2,100	1,053	6,266	0,251	-	-	-	-	-	-
8 INH-EMB-PAS	-2,200	0,707	5,700	0,141	-	-	-	-	-	-
9 INH-EMB-PZA	-2,900	2,188	8,400	1,007	0,138	0,025	11,85	1,813	3,287	1,322
10 INH-EMB	-5,583	2,834	8,083	1,020	0,102	0,041	10,25	0,954	5,610	4,032

Tabelle 34

Erläuterungen der Abkürzungen der einzelnen Substanznamen

INH	-	Isonicotinsäurehydrazid
EMB	-	Ethambutol
RMP	-	Rifampicin
SM	-	Streptomycin
PAS	-	Paraaminosalicylsäure
CS	-	Cycloserin
PZA	-	Pyrazinamid

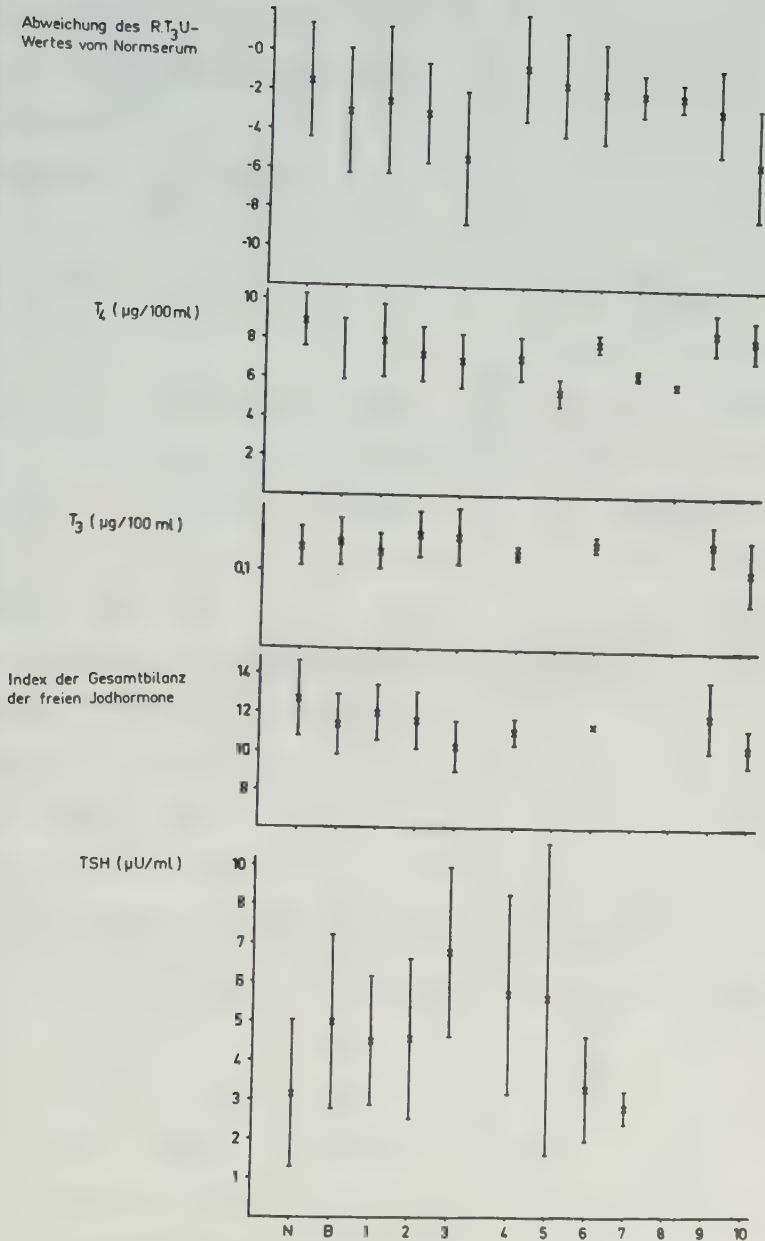


Abbildung 31

Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen in vitro - Testparameter bei dem Normalpatientenkollektiv (N), dem Gesamtkollektiv aller Patienten unter Einnahme von Antituberkulotikapräparaten (B), sowie den Einzelkollektiven (1 - 10).

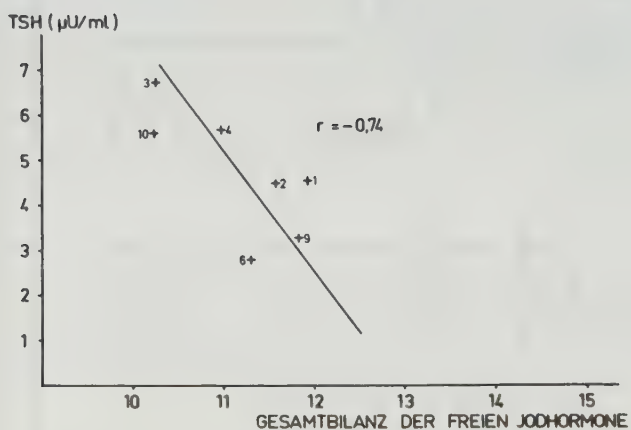


Abbildung 32

Abhängigkeit des TSH - Basis - Wertes vom Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone bei verschiedenen Patientenkollektiven unter Einnahme von Antituberkulotikapräparaten (1 - 4, 6, 9 - 10).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	B	N
1			●		=	=	=	=	=	●		●
2	▲		●●	●				=	=	●	=	●●
3	▲			●●		●				=	●●	●●
4		=	=		=					●●		
5	▲	▲		▲		=				●		
6	=				▲▲	=						=
7						▲▲				●		=
8					=	▲▲	▲			●		=
9	=	▲	▲	▲	▲		▲	▲				=
10	=		▲		▲		▲	▲		●		=
B		=		=	▲	=		▲			●	●●
N	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲		▲▲	▲▲			▲▲	●●

T 4 - Test

Abbildung 33

F + T - Testergebnisse

Normalkollektiv (N)

Gesamtkollektiv

Antituberkulotika (B)

Einzelkollektive (1 - 10)

T 3 - RIA - Test

	1	2	3	4	6	9	10	B	N
1									●●
2		●●		=			●		●
3	▲▲	▲▲	=		=	=			
4									
6									
9									
10	▲								
B									
N	▲	▲▲	▲▲				▲	▲▲	

Gesamtbilanzindex

R T3 U - Test

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	B	N
1		.43	.012	.24	.73	.77	.82	.89	.85	.067	.42	.055
2	.075		.006	.027	.41	.39	.47	.59	.82	.034	.87	< 10-3
3	.061	.39		.004	.15	.076	.11	.21	.13	.92	.006	< 10-6
4	.23	.67	.85		.71	.48	.46	.51	.19	.009	.066	.49
5	.056	.052	.12	.078		.87	.80	.80	.54	.14	.53	.97
6	.94	.42	.20	.20	.005		.96	.93	.59	.077	.51	.76
7	.13	.22	.41	.28	.10	.003		.92	.58	.085	.59	.76
8	.10	.12	.22	.14	.51	.003	.067		.69	.16	.69	.76
9	.57	.084	.037	.054	.012	.35	.013	.016		.12	.90	.31
10	.83	.17	.072	.11	.013	.68	.022	.020	.62		.060	< 10-3
B	.11	.57	.22	.52	.056	.59	.20	.12	.17	.31		< 10-6
N	.004	< 10-9	< 10-7	< 10-3	< 10-3	.13	.001	.001	.42	.15	< 10-9	

T 4 - Test

Tabelle 35

F + T - Testergebnisse

Normalkollektiv(N)

Gesamtkollektiv

Antituberkulotika (B)

Einzelkollektive (1 - 10)

T 3 - RIA - Test

	1	2	3	4	6	9	10	B	N
1		.009	.080	.97	.48	.33	.17	.12	.36
2	.43		.79	.30	.66	.58	.022	.13	.001
3	.002	.008		.47	.80	.77	.099	.45	.066
4	.37	.57	.47		.32	.52	.53	.57	.74
6	.56	.80	.29	.54		.97	.35	.98	.71
9	.91	.75	.071	.57	.72		.21	.94	.56
10	.062	.13	.98	.42	.22	.23		.058	.056
B	.13	.45	.017	.74	.98	.53	.22		.049
N	.098	.003	< 10-5	.21	.32	.39	.028	< 10-9	

Gesamtbilanzindex

TSH - RIA - Test

	1	2	3	4	6	9	10	B	N
1		=	● ●						● ●
2			● ●				=		● ●
3				=	●	● ●		● ●	● ●
4							=	=	●
6									=
9									=
10								=	●
B									● ●
N									

Abbildung 34

F + T - Test ergebnisse

Normalkollektiv (N)

Gesamtkollektiv Antituberkulotika (B)

Einzelkollektive (1 - 10)

TSH - RIA - Test

	1	2	3	4	6	9	10	B	N
1		.92	.007	.47	.25	.25	.47	.45	.002
2			< 10 ⁻³	.34	.16	.17	.67	.29	< 10 ⁻³
3				.54	.027	.009	.49	.009	< 10 ⁻⁹
4					.25	.18	.98	.65	.056
6						.65	.42	.17	.79
9							.32	.14	.89
10								.64	.026
B									< 10 ⁻⁹
N									

Tabelle 36

F + T - Testergebnisse

Normalkollektiv (N)

Gesamtkollektiv Antituberkulotika (B)

Einzelkollektive (1 - 10)

ERGEBNISSE

Psychopharmaka

Hauptgruppen	-	Kombinationsgruppen
--------------	---	---------------------

In den Hauptgruppen sind Präparate verwandter chemischer Struktur zusammengefaßt worden, wobei nur Fälle ausgewählt wurden, in denen ein einziges Präparat bzw. mehrere der gleichen Gruppe zugehörige Präparate eingenommen wurden. Bei der Gruppe der Benzodiazepinderivate wurden außerdem noch mehrere Untergruppen gebildet, da sich, wie weiter unten erläutert, Unterschiede im Verhalten der einzelnen Präparate zeigten. Ferner hatten sich noch drei Gruppierungen ergeben, bei denen Präparate verschiedener chemischer Struktur kombiniert mit Benzodiazepinderivaten eingenommen wurden. Außerdem wurden noch Serumproben von Patienten untersucht, die mit einer kombinierten Psychopharmakamedikation behandelt wurden. So lassen sich aus der Gesamtgruppe Psychopharmaka zwei Hauptgruppen

- A) Benzodiazepinderivate mit Untergruppen
B) übrige Präparatgruppen
sowie zwei Kombinationsgruppen
C) Kombinationen aus Benzodiazep. und anderen Präparaten
D) Kombinationen der Präparate Haloperidol und/ oder Akineton^R
mit anderen Psychopharmakapräparaten (Tab.39)

bilden. Während bei A) neben R T3 U- und T4-Test auch noch Ergebnisse der übrigen in vitro-Parameter vorliegen, sind bei den übrigen Gruppen nur Ergebnisse des R T3 U- und T4-Tests vorhanden (Tab.40).

Gesamtgruppe Benzodiazepinderivate

Diese Gruppe stellt mit 166 von insgesamt 251 Fällen der Gesamtgruppe Psychopharmaka den Hauptanteil. Die Mittelwerte der Gesamtgruppe der Benzodiazepinderivate sind die folgenden:

R T3 U : - 1,648

T 4 : 7,777

T3-RIA : 0,131

G.Bil. : 11,473

TSH : 3,101

Es findet sich demnach ein dem Normalkollektiv gleicher R T3 U - Wert, ein erniedrigter T4 - Wert, ein normaler T3 - RIA-und TSH - Wert, sowie ein erniedrigter Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone.

Im F + T - Test sind der Abfall des T 4 - Wertes und des Gesamtbilanzindex signifikant (Abb.38, Tab.41).

Schlüsselt man die Benzodiazepingruppe nach den in ihr enthaltenen einzelnen Präparaten auf, so findet man dabei teilweise erhebliche Unterschiede in den Mittelwerten der einzelnen Präparate (Tab.40, Abb.36), die weitgehend auch im F + T - Test signifikant sind (Abb.40, Tab. 43). Die Ergebnisse sind im folgenden detailliert aufgeführt.

R T3 U - Test

Es lassen sich drei Gruppierungen von Präparaten unterscheiden, die untereinander in vielen Fällen signifikante Unterschiede ihrer Mittelwerte zeigen. Die Codefizierung der einzelnen Präparate erfolgte in der Reihenfolge des Abfalls der R T3 U- Mittelwerte.

- | | |
|------------------------------|---------|
| 1) Demetrin ^R (A) | - 0,272 |
| 2) Valium ^R (B) | - 1,493 |
| Librium ^R (C) | - 1,557 |
| Adumbran ^R (D) | - 1,648 |
| 3) Nobrium ^R (E) | - 2,300 |
| Tavor ^R (F) | - 2,575 |
| Tranxilium ^R (G) | - 2,820 |

Man sieht also bei 1) einen deutlich höheren R T3 U - Wert als bei den übrigen Präparaten, der auch gegenüber der Norm erhöht ist.

Die Präparate der Gruppierung 2) zeigen im Bereich des Normalkollektivs liegende Mittelwerte, sie sind untereinander nahezu gleich.

Die Präparate der Gruppierung 3) zeigen sowohl gegenüber der Norm als auch gegenüber den Präparaten der übrigen Gruppierungen deutlich tiefer liegende R T3 U - Werte, wobei die Mittelwerte der Präparate innerhalb der gleichen Gruppe nahezu identisch sind.

Das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Präparate wird in den Ergebnissen im F + T - Test deutlich (Abb.40, Tab.43).

Hier zeigen die Präparate B,C und D untereinander signifikant gleiche Verteilungen, ebenso die Präparate E,F,G. Signifikante Verschiedenheit der Verteilungen besteht zwischen den Präparaten D und G,A sowie gegen G. Diese Präparate weisen entweder untereinander die stärksten Differenzen auf und/oder sie besitzen höhere Fallzahlen. Die oft recht kleine Fallzahl ist wahrscheinlich der Grund, weshalb oft selbst bei unterschiedlichen Mittelwerten keine sichere Signifikanz im F + T - Test zu finden ist.

Die exponierte Stellung der an den beiden Enden der Wertskala befindlichen Präparate Demetrin^R(A) und Tranxilium^R(G) wird im F + T - Test im Vergleich zur Gesamtgruppe aller Benzodiazepinderivate ersichtlich. Hier zeigen diese beiden Präparate schwach signifikante Verschiedenheit gegenüber der Gesamtgruppe (Tab.43).

Im Verhältnis zum Normalkollektiv finden sich die Präparate der Gruppe 3 signifikant verschieden, für Gruppe 1 besteht keine sichere Signifikanz, für Gruppe 2 besteht signifikante Gleichheit der Verteilung.

T 4 - Test

Hier zeigen sich drei voneinander unterschiedliche Gruppierungen.

- | | |
|------------------------------|-------|
| 1) Valium ^R (B) | 7,532 |
| Librium ^R (C) | 7,652 |
| Adumbran ^R (D) | 7,673 |
| 2) Nobrium ^R (E) | 8,080 |
| Tavor ^R (F) | 7,975 |
| 3) Demetrin ^R (A) | 8,390 |
| Tranxilium ^R (G) | 8,460 |

Man sieht auch beim T 4 - Test teilweise erhebliche Unterschiede zwischen den Mittelwerten der einzelnen Präparate. Alle Präparate zeigen aber, wie bereits der Mittelwert der Gesamtgruppe, gegenüber der Norm erniedrigte T4 - Werte, dabei die Gruppierung 1) am stärksten, die Gruppierung 3) am geringsten (Abb.36). Die Präparate innerhalb einer Gruppe sind in ihren Verteilungen nahezu identisch (Tab. 43, Abb. 40).

Im F + T - Test sind die Präparate innerhalb der drei Gruppierungen jeweils in ihren Verteilungen signifikant gleich, während zwischen 1) und 3) mittlere bis schwache signifikante Verschiedenheit besteht.

Zwischen 2) und 3) besteht signifikante Gleichheit der Verteilungen (A gegen E,F), beziehungsweise eine eher gleiche Verteilung zwischen G und E,F (Abb.40, Tab.43).

Untersucht man die Signifikanz der Verteilungen der Einzelpräparate gegenüber der Gesamtgruppe der Benzodiazepinderivate, so findet sich für Tranxilium^R eine signifikante Verschiedenheit, für Demetrin^R eine eher schwach signifikante Verschiedenheit. Also auch beim T4-Test nehmen die zuletzt genannten Präparate (A,G) eine gewisse Sonderstellung ein (Abb.40, Tab. 43).

Aufgrund der fehlenden Signifikanz zwischen den Kategorien 2) und 3) haben wir im folgenden beide Gruppierungen als Einheit genommen, denn die Frage, ob bei größeren Fallzahlen die Mittelwerte sich annähern oder weiter voneinander entfernt liegen würden, kann anhand des vorliegenden Materials nicht beantwortet werden.

Gegenüber dem Normalkollektiv weisen die einzelnen Präparate im F + T - Test unterschiedliche Ergebnisse auf, die Präparate mit größeren Fallzahlen sind in der Regel von dem Normalkollektiv signifikant verschieden (Abb.40, Tab.43).

Für die übrigen in vitro-Parameter liegen nur Werte für 2 Präparate vor, so daß diese den neu gebildeten Gruppen angegliedert werden und auch dort besprochen werden.

Benzodiazepinderivate mit Untergruppen

Man sieht also aus den bisherigen Ergebnissen, daß die Gruppe der Benzodiazepinderivate durchaus nicht als einheitliche Gruppe gelten kann. Man kann drei Untergruppen bilden, entsprechend den oben aufgeführten Ergebnissen. Daneben läßt sich noch eine vierte Gruppe bilden, die im wesentlichen eine Kombination der Präparate Valium^R und Tranxilium^R darstellt. Die so entstehenden neuen Gruppen sind nach dem Abfall des R T3 U geordnet. Die anderen in vitro-Parameter (T3-RIA, TSH, Gesamtbilanzindex) sind den entsprechenden Gruppen zugeordnet.

1 a) Demetrin ^R	- 0,272	8,390	0,120	3,080	12,030
1 b) Valium ^R /Tranxilium ^R	- 1,112	7,462	-	-	-
1 c) Valium ^R Librium ^R Adumbran ^R	- 1,586	7,620	0,121	3,127	10,614
1 d) Nobrium ^R Tavor ^R Tranxilium ^R	- 2,606	8,262	-	-	-

Im F + T - Test zeigen sich die Gruppen 1a, 1c, 1d beim R T3 U-Test gegeneinander mehr oder weniger signifikant verschieden (Abb.38, Tab. 41).

Die Gruppe 1b weist eine so kleine Fallzahl auf, daß eine sichere Signifikanzaussage nicht gewonnen werden kann, es zeigt sich lediglich eine Übereinstimmung mit 1c.

Beim T4-Test zeigt sich wiederum eine weitgehende Übereinstimmung von 1b und 1c. Die Gruppen 1a und 1d zeigen signifikant gleiche Verteilungen, während 1c gegen diese beiden Gruppen jeweils signifikant verschieden ist.

Bei 1b läßt sich wiederum gegenüber 1a und 1d keine sichere Signifikanzaussage treffen (Abb.38, Tab.41).

Bei den übrigen Parametern zeigen die hier lediglich vertretenen Gruppen 1a und 1c keine sichere Signifikanz trotz teilweise sichtbarer Differenz ihrer Mittelwerte. Hier liegen wiederum nur sehr kleine Fallzahlen vor (Abb.39, Tab.42).

Im folgenden soll nun das Verhalten der Mittelwerte der Gruppen sowohl der einzelnen Benzodiazepinpräparategruppen als auch der übrigen Präparategruppen miteinander verglichen werden (A + B).

R T3 U - Test

Der Mittelwert der Gesamtgruppe aller Psychopharmakapräparate zeigt, wie bereits oben erwähnt, eine dem Normalkollektiv sehr ähnliche Verteilung (Abb.35). Vergleicht man nun die Mittelwerte der einzelnen bei A) und B) aufgeführten Präparategruppen, so zeigen sich hier deutliche Unterschiede (Tab. 40). Für die Präparate der Benzodiazepingruppe ist dies bereits oben beschrieben worden. Nun muß man für alle unter B) genannte Präparate berücksichtigen, daß hier die Fallzahlen eine sichere statistische Aussage nicht zulassen, sondern lediglich Tendenzen aufgezeigt werden können.

Es lassen sich verschiedene Kategorien unterteilen, die erste zeigt oberhalb der Norm (1a, 5,6), die zweite im Bereich der Norm (1b,1c,7), die dritte unterhalb der Norm liegende Mittelwerte (1d, 8,9).

Dieses Verhalten bestätigt sich im wesentlichen im F + T - Test (Abb. 38,39, Tab. 41,42). Während Präparate der gleichen Kategorie signifikant gleiche Verteilungen aufweisen, zeigen sich vor allem zwischen denen der ersten und der dritten Kategorie signifikante Unterschiede, wohingegen jene der ersten und zweiten bzw. der zweiten und dritten Kategorie ein uneinheitliches Signifikanzverhalten zeigen. Dabei hängen unsichere Signifikanzaussagen nicht zuletzt mit den teilweise sehr geringen Gruppengrößen zusammen.

T4 - Test

Der Mittelwert der Gesamtgruppe aller Psychopharmakapräparate zeigt gegenüber dem Normalkollektiv einen signifikanten Abfall des T4-Wertes (Abb.35, Tab.41). Diese Tendenz setzt sich in den Mittelwerten der einzelnen Präparategruppen fort, wobei auch hier, wie bereits bei den Benzodiazepinen gesehen, Unterschiede zwischen den einzelnen Präparategruppen auftreten (Tab.40). Die Präparate der ersten Kategorie (1a,1d,9) zeigen gegenüber der Norm nur geringfügig erniedrigte, die der zweiten Kategorie (1b,1c,8) stärker, die der dritten Kategorie (5,7) bereits deutlich erniedrigte T4-Mittelwerte. Lediglich das Präparat 6 fällt hier mit einem über der Norm liegenden Mittelwert heraus, jedoch kann ein zufälliges Zustandekommen dieses Wertes bei nur 2 Fällen nicht ausgeschlossen werden.

Auch hier bestätigt der F + T - Test weitgehend das Gesagte (Abb.38,39, Tab. 41, 42).

Innerhalb der einzelnen Kategorien zeigen die Präparate signifikant oder eher signifikant gleiche Verteilungen. Gegenübergestellt finden sich zwischen den Präparaten der ersten und dritten Kategorie signifikante Unterschiede, zwischen denen der ersten und zweiten bzw. dritten und zweiten sind nur teilweise signifikante Differenzen der Mittelwerte vorhanden, in der Regel bei solchen Präparaten, die statistisch ausreichende Fallzahlen aufweisen.

Faßt man schematisch die einzelnen in vitro-Parameter der verschiedenen Präparategruppen zusammen, so ergibt sich die folgende Tabelle :

Tabelle 37

Gruppe	R T3 U	T 4	T3 RIA	Ges.B.	TSH
(1a)	+	(-)	(-)	(-)	Ø
(1b)	Ø	-			
(1c)	Ø	-	Ø	-	Ø
(1d)	-	(-)			
(1)	Ø	-	Ø	-	Ø
(4)	-	-			
+(5)	+	--			
+(6)	+	Ø			
+(7)	Ø	--			
(8)	-	-			
(9)	-	(-)			

Die Gruppen 2 und 3 wurden aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

Die mit + markierten Gruppen weisen ebenfalls nur sehr kleine Fallzahlen auf.

- ++ stark erhöht
- + erhöht
- Ø unverändert
- erniedrigt
- stark erniedrigt

C) Kombinationen aus Benzodiazep. und anderen Präparaten

In C) sind Kombinationen von Benzodiazepinderivaten der Gruppe 1c mit jeweils verschiedenen anderen Präparaten aufgegliedert.

Dabei zeigt das Kombinationspräparat Limbatriil^R(1c+8=4)⁺ sowohl beim R T3 U - als auch beim T4 - Wert **annähernd** zwischen den jeweiligen Mittelwerten der Einzelsubstanzen liegende Werte:

(1c)	- 1,586	7,620
(8)	- 2,983	7,816
(4) (1c+8)	- 2,592	7,800

Die beiden übrigen Kombinationsgruppen (2, 3) enthalten Fälle, in denen die Patienten zwei Präparate verschiedener chemischer Herkunft eingenommen haben, (1c+8)⁺ bzw. (1c+9). Hier zeigen die Kombinationsgruppen den Monosubstanzengruppen gegenüber nicht immer das erwartete Verhalten, sondern die Mittelwerte liegen teilweise außerhalb der Werte, die bei Untersuchung der Monosubstanzen gefunden wurden.

(8)	- 2,983	7,816
(9)	- 3,200	8,575
(1c)	- 1,586	7,620
(3) (1c+8)	- 2,34	8,72
(2) (1c+9)	- 0,866	9,433

Der Grund für dieses Verhalten dürfte am ehesten in der geringen Gruppengröße der beiden letzten Kombinationsgruppen zu suchen sein, denn während die Gruppe des Limbatriil^R (3) immerhin noch eine Fallzahl von n = 14 aufweist, beträgt diese bei (2) n = 3 und bei (4) n = 4.

⁺ Anmerkung: Trotz des gleichen Zahlencodes enthalten beide Gruppen verschiedene Präparatekombinationen. Bei Gruppe 4 liegt jeweils das als fixes Kombinationspräparat auf dem Markt befindliche Limbatriil^R zugrunde.

Bei Gruppe 3 handelt es sich um Kombinationen zweier Medikamentengruppen, die verschiedene Einzelpräparate enthalten können.

D) Kombinationen der Präparate Haloperidol und/oder Akineton^R mit anderen Psychopharmakapräparaten
Die Präparate Haloperidol und Akineton können als Einzelsubstanzen hinsichtlich ihrer Wirkung auf die in vitro-Werte nicht untersucht werden, denn sie liegen in unserem Untersuchungsgut regelmäßig in Kombination mit anderen Präparaten vor (Tab. 39). Es können deshalb nur indirekte Schlüsse auf ihr Verhalten gezogen werden. Es muß ferner angemerkt werden, daß auch hier in vielen Fällen die Gruppengröße sehr klein ist und deshalb die darausfolgernden Aussagen eher Tendenzcharakter haben.

R T3 U - Test

Stellt man die Gruppen 10a und 10b der Gruppe 9 (Phenothiazinderivate) gegenüber, so findet sich bei Anwesenheit von Akineton^R(10a) ein geringer, nicht signifikanter Abfall des R T3 U-Wertes, bei Anwesenheit von Akineton^R und Haloperidol (10b) ein ebenfalls nicht signifikanter Anstieg des R T3 U-Wertes gegenüber der Gruppe 9. Ein schwach signifikanter Unterschied besteht zwischen 10a (Phenothiazine + Akineton) und 10 c (Haloperidol + Akineton) derart, daß 10c einen höheren Mittelwert zeigt. Die bisher genannten Ergebnisse deuten daraufhin, daß Haloperidol eine den R T3 U-Wert eher anhebende Wirkung besitzt, während das Akineton die senkende Wirkung der Phenothiazine eher noch zu verstärken scheint. In Gruppe 10d (Haloperidol + Truxal) findet man einen dem Normwert entsprechenden R T3 U-Wert (Abb.37,39,Tab.42).

T4 - Test

Beim Vergleich der Gruppen 10a (Phenothiazine + Akineton) und 10b (Phenothiazine + Akineton^R+ Haloperidol) mit der Gruppe 9 (Phenothiazine allein) zeigt sich bei 10a ein Abfall des T4-Wertes, der allerdings nicht sicher signifikant ist, während der Mittelwert der Gruppe 10b dem von 9 weitgehend gleich ist, was sich im F + T - Testergebnis widerspiegelt. Die Gruppe 10c (Haloperidol + Akineton^R)

zeigt praktisch einen normalen Wert. Einen deutlichen, hochsignifikanten Abfall des T₄-Wertes finden wir in Gruppe 10d (Haloperidol + Truxal^R), wobei allem Anschein nach hierfür die zweite Komponente, das Truxal^R verantwortlich zu sein scheint. Haloperidol und Akineton^R jedenfalls scheinen keine erkennbare Wirkung auf den T₄-Wert zu besitzen (Abb. 37,39, Tab.42).

Tabelle 38

Gruppe	R T3 U	T 4
9a	--	-
9b	-	(-)
10a	+	Ø
10b	Ø	--

++	stark erhöht
+	erhöht
Ø	unverändert
-	erniedrigt
--	stark erniedrigt

Tabelle 39

Aufstellung der Einzelkollektive der Patienten unter Einnahme bestimmter Psychopharmakapräparate oder Psychopharmakapräparatekombinationen

Nr.	Präparatgruppe
1	Benzodiazepinderivate (Gesamtkollektiv)
1a	Benzodiazepinderivate (Präparat: Demetrin ^R)
1b	Benzodiazepinderivate (1c + 1d)
1c	Benzodiazepinderivate (Präparate: Librium ^R , Valium ^R , Adumbran ^R)
1d	Benzodiazepinderivate (Präparate: Tranxilium ^R , Nobrium ^R , Tavor ^R)
1A	Demetrin ^R
1B	Valium ^R
1C	Librium ^R
1D	Adumbran ^R
1E	Nobrium ^R
1F	Tavor ^R
1G	Tranxilium ^R
2	Benzodiazepinderivate + Phenothiazinderivate
3	Benzodiazepinderivate + Dibenzocycloheptadienderivate
4	Benzodiazepinderivate/Dibenzocycloheptadienderivate (Limbatriel ^R)
5	Glykolderivate
6	Dibenzoxepinderivate
7	Dibenzobicyclooctadienderivate
8	Dibenzocycloheptadienderivate
9	Phenothiazinderivate
9a	Phenothiazinderivate + Akineton ^R + Haloperidol
9b	Phenothiazinderivate + Akineton ^R
10a	Haloperidol + Akineton ^R
10b	Haloperidol + Truxal ^R

Tabelle 40

Aufstellung der Ergebnisse der verschiedenen in vitro-Testbestimmungen bei Einzelkollektiven von Patienten unter Einnahme bestimmter Psychopharmakapräparate oder Psychopharmakapräparatekombinationen.

Nr.	R T3 U		T 4		T3 - RIA		Ges.bilanz		TSH	
1	-1,648	2,766	7,777	1,287	0,131	0,041	11,473	2,118	3,101	1,299
1a	-0,272	2,908	8,390	1,426	0,120	0,018	12,030	2,419	3,080	1,213
1b	-1,112	2,814	7,462	1,399	-	-	-	-	-	-
1c	-1,586	2,640	7,620	1,301	0,121	0,024	10,614	1,447	3,127	1,459
1d	-2,606	2,914	8,262	1,061	-	-	-	-	-	-
1A	-0,272	2,908	8,390	1,426	0,120	0,018	12,030	2,419	3,080	1,213
1B	-1,493	3,052	7,532	1,209	-	-	-	-	-	-
1C	-1,557	2,759	7,652	1,145	-	-	-	-	-	-
1D	-1,648	2,095	7,673	1,457	0,127	0,023	10,801	1,512	2,964	1,592
1E	-2,300	3,796	8,080	1,475	-	-	-	-	-	-
1F	-2,575	1,734	7,975	0,713	-	-	-	-	-	-
1G	-2,820	2,639	8,460	0,808	-	-	-	-	-	-
2	-0,866	0,873	9,433	0,709	-	-	-	-	-	-
3	-2,340	2,542	8,720	1,204	-	-	-	-	-	-
4	-2,592	2,647	7,800	1,456	-	-	-	-	-	-
5	0,750	3,262	6,550	0,465	-	-	-	-	-	-
6	0,450	2,616	9,550	0,353	-	-	-	-	-	-
7	-1,500	2,164	6,875	0,556	-	-	-	-	-	-
8	-2,983	2,462	7,816	1,026	-	-	-	-	-	-
9	-3,200	2,939	8,575	1,299	-	-	-	-	-	-
9a	-2,320	3,093	8,420	1,690	-	-	-	-	-	-
9b	-3,760	2,373	7,460	1,800	-	-	-	-	-	-
10a	-0,333	2,836	8,750	0,390	-	-	-	-	-	-
10b	-1,533	4,225	7,133	0,650	-	-	-	-	-	-

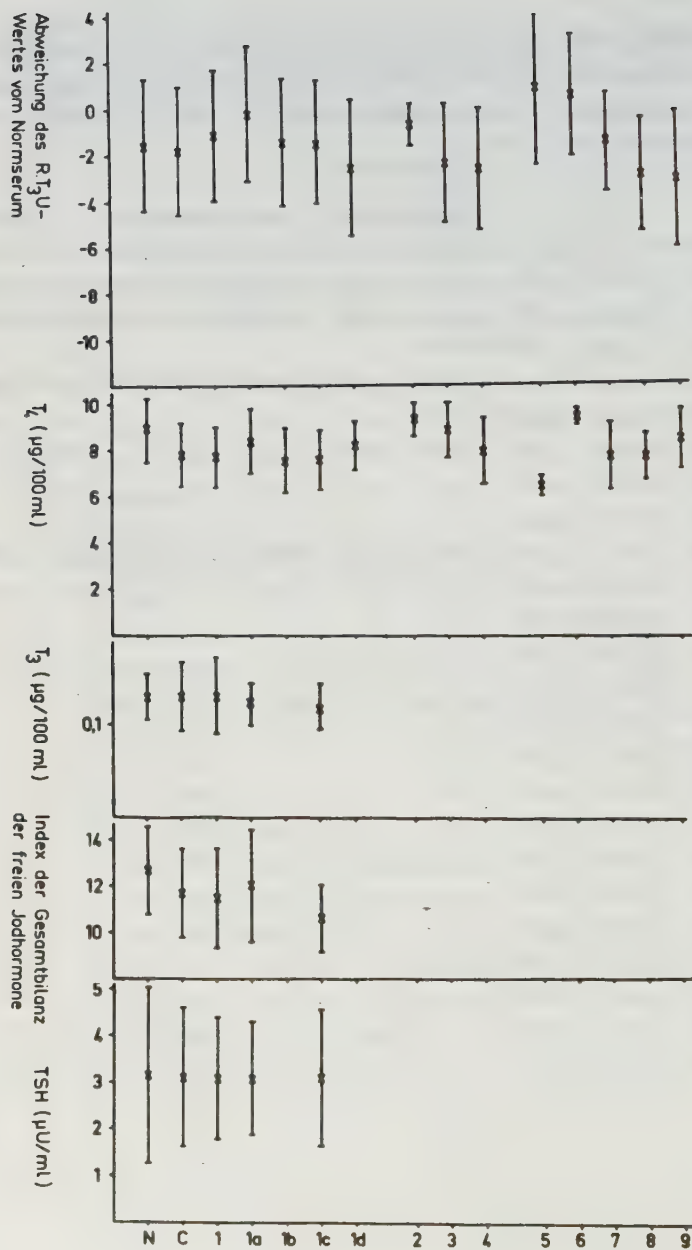


Abbildung 35

Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen in vitro-Parameter beim Normalkollektiv (N), dem Gesamtkollektiv aller Patienten unter Einnahme von Psychopharmakapräparaten (C), sowie den Einzelkollektiven (1 - 9)

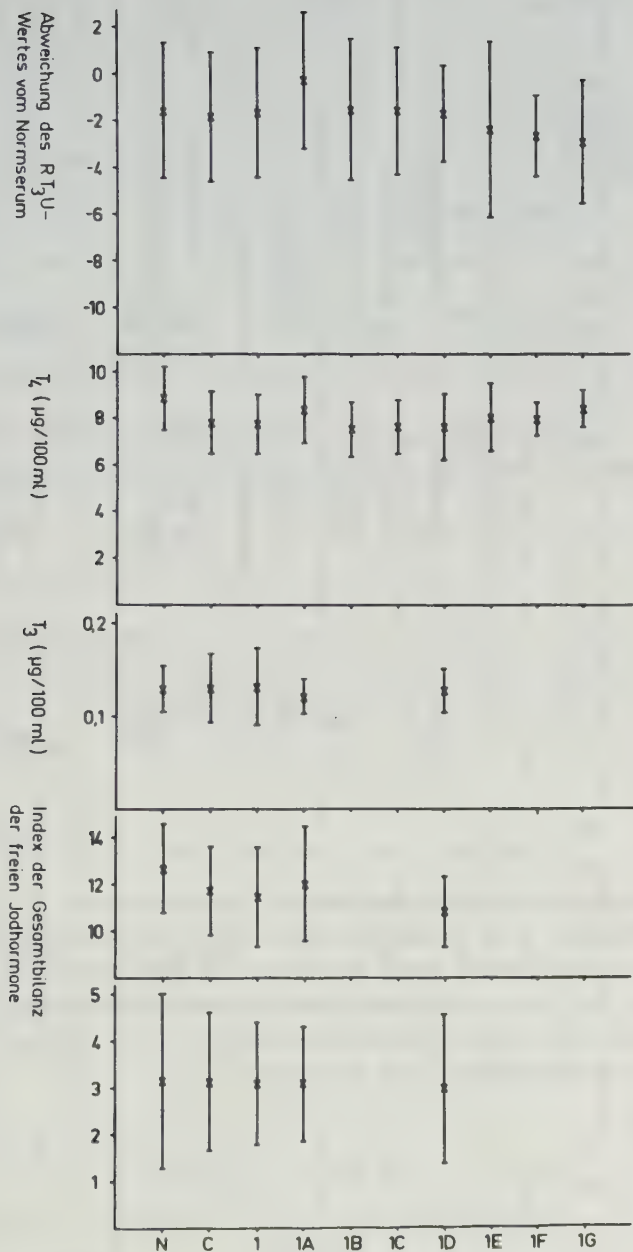


Abbildung 36

Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen in vitro-Parameter beim Normalkollektiv (N), dem Gesamtkollektiv aller Patienten unter Einnahme von Psychopharmakapreparaten (C), sowie den Einzelkollektiven unter Einnahme von Präparaten aus der Benzodiazepinreihe (1A - 1G)

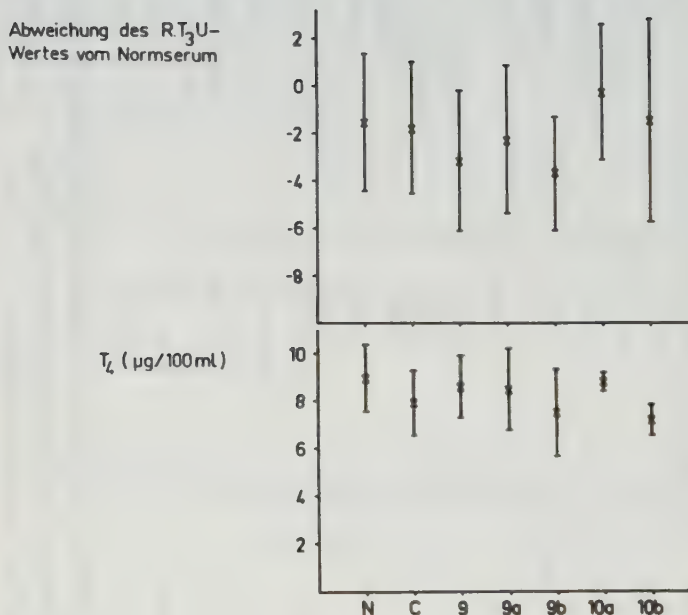


Abbildung 37

Mittelwert und Standardabweichungen der verschiedenen in vitro-Parameter beim Normalkollektiv (N), dem Gesamtkollektiv aller Patienten unter Einnahme von Psychopharmakapräparaten (C), sowie den Einzelkollektiven von Patienten unter Einnahme bestimmter Psychopharmaka (9), bzw. Psychopharmakakombinationen (9a - 9b, 10a - 10b)

	1	1a	1b	1c	1d	2	3	4	5	6	7	8
1			=	=	●	=	=		●		=	
1a			=		●	=		●	=	=		●
1b	=			=		=					=	
1c		▲	=		●	=	=		●		=	
1d	▲	=	▲	▲			=	=	●			=
2	▲		▲	▲	▲						=	
3		=		▲				=			=	
4	=		=	=		▲			●			
5	▲	▲			▲▲	▲▲	▲			=		●
6	▲		▲	▲		=			▲▲	▲▲		
7		▲			▲	▲▲	▲			▲▲		
8			=	=		▲	=	=	▲	▲		
9	▲	=		▲			=		▲		▲	
C	=					▲		=	▲	▲		=
N	▲▲		▲▲	▲▲	▲	=	=	▲▲	▲▲	=	▲▲	▲

Abbildung 38

F + T - Testergebnisse

Normalkollektiv (N)

Gesamtkollektiv Psychopharmaka (C)

Einzelkollektive (1a - 1d, 1 - 9)

	1	1a	1b	1c	1d	2	3	4	5	6	7	8
1		.11	.59	.85	.089	.63	.58	.22	.090	.29	.92	.25
1a	.13		.54	.12	.029	.74	.19	.049	.57	.75	.46	.073
1b	.50	.18		.63	.20	.89	.45	.23	.33	.49	.82	.22
1c	.32	.065	.74		.071	.64	.53	.18	.087	.28	.95	.21
1d	.057	.76	.087	.015		.32	.85	.99	.041	.16	.47	.77
2	.028	.25	.049	.018	.074		.38	.29	.45	.45	.66	.20
3	.11	.66	.13	.066	.39	.39		.86	.15	.25	.62	.68
4	.95	.32	.60	.63	.24	.083	.22		.049	.15	.46	.76
5	.059	.028	.24	.10	.004	.001	.012	.12		.92	.29	.072
6	.054	.29	.080	.039	.10	.85	.40	.12	.001		.38	.14
7	.16	.063	.45	.26	.016	.003	.026	.24	.40	.004		.36
8	.94	.40	.61	.72	.35	.046	.21	.98	.052	.066	.14	
9	.089	.78	.12	.047	.49	.32	.84	.23	.014	.34	.034	.26
C	.63	.18	.43	.14	.10	.040	.15	.91	.055	.072	.15	.97
N	<10 ⁻¹⁰	.23	.004	<10 ⁻⁹	.016	.51	.77	.004	<10 ⁻³	.51	.004	.058

Tabelle 41

F + T - Testergebnisse

Normalkollektiv (N)

Gesamtkollektiv Psychopharmaka (C)

Einzelkollektive (1a - 1d, 1 - 9)

R T3 U - Test

T 3 - RIA - Test

	1	1a	1c	C	N
1		=	=	=	=
1a	=		=	=	
1c					=
C	=	=			
N	▲		▲▲	▲	

TSH - RIA - Test

	1	1a	1c	C	N
1		=	=	=	=
1a			=	=	=
1c				=	=
C					=
N					

Gesamtbilanzindex

	9a	9b	10a	10b	9	C	N
9a				=	=	=	=
9b					=		●
10a	=			=			
10b		=	▲			=	
9	=		=				
C		=					
N		▲	=	▲	=	▲▲	

T 4 - Test

R T3 U - Test

	9	C	N
1		=	=
1a	●	●	
1b			=
1c	●		=
1d	=		●
2		=	=
3	=		
4	=	=	=
5	●	●	
6			
7		=	=
8	=		
9			
C			
N	=	▲▲	

T 4 - Test

Abbildung 39

F + T - Testergebnisse

Normalkollektiv (N)

Gesamtkollektiv Psychopharmaka (C)

Einzelkollektive (1 - 9, 1a, 1c,

9a - 9b, 10a - 10b)

Gesamtbilanzindex

	1	1a	1c	C	N
1		.59	.52	.97	.97
1a	.62		.95	.57	.37
1c	.29	.19		.49	.28
C	.71	.75	.13		.99
N	.011	.45	.001	.022	

TSH - RIA - Test

	1	1a	1c	C	N
1		.97	.96	.97	.91
1a			.95	.96	.90
1c				.99	.97
C					.94
N					

	9a	9b	10a	10b	9	C	N
9a		.43	.40	.77	.62	.69	.57
9b	.41		.11	.37	.73	.12	.093
10a	.76	.28		.70	.18	.36	.45
10b	.26	.78	.021		.47	.86	.98
9	.86	.22	.83	.11		.17	.12
C	.34	.53	.24	.36	.13		.32
N	.44	.022	.85	.028	.51	<10-9	

R T3 U - test

	9	C	N
1	.12	.56	.80
1a	.046	.073	.14
1b	.28	.48	.65
1c	.099	.47	.99
1d	.61	.15	.066
2	.22	.56	.67
3	.62	.30	.20
4	.93	.67	.56
5	.060	.069	.11
6	.15	.25	.32
7	.33	.82	.95
8	.89	.31	.24
9		.17	.12
C	.13		.32
N	.51	<10-9	

T 4 - Test

Tabelle 42

F + T - Testergebnisse

Normalkollektiv (N)

Gesamtkollektiv Psychopharmaka (C)

Einzelkollektive (1 - 9, 1a, 1c,

9a - 9b, 10a - 10b)

R T3 U - Test

	1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1	C	N
1A				●			●		●	
1B	▲		=	=				=		=
1C		=		=	=			=	=	=
1D		=	=		=		●	=	=	=
1E	=					=	=	=	=	
1F	=		=	=	=		=	=	=	
1G	=	▲▲	▲	▲			▲			=
1			=	=		=	▲	=		
C			=		=	=	▲	=		
N		▲▲	▲▲	▲▲	▲			▲▲	▲▲	

T 4 - Test

TSH - RIA - Test

	1A	1D	1	C	N
1A		=	=	=	=
1D			=	=	=
1				=	=
C					=
N					

T 3 - RIA - Test

	1A	1D	1	C	N
1A		=	=	=	
1D			=	=	=
1	=			=	=
C			=		=
N	▲	▲	▲	▲	

Gesamtbilanzindex

Abbildung 40

F + T - Test-
ergebnisse

Normalkollektiv (N)

Gesamtkollektiv Psychopharmaka (C)

Einzelkollektive (1, 1A - 1G)

TSH - RIA - Test

	1A	1D	1	C	N
1A		.89	.97	.96	.90
1D			.83	.81	.76
1				.97	.91
C					.94
N					

T3 - RIA - Test

	1A	1D	1	C	N
1A		.60	.59	.57	.37
1D	.30		.83	.84	.74
1	.62	.46		.97	.97
C	.75	.26	.71		.99
N	.45	.010	.011	.022	

Tabelle 43

F + T - Test-
ergebnisse

Normalkollektiv (N)
Gesamtkollektiv Psychopharmaka (C)
Einzelkollektive (1, 1A - 1G)

Gesamtbilanzindex

R T3 U - Test

	1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1	C	N
1A		.23	.23	.082	.18	.17	.029	.11	.073	.14
1B	.044		.94	.78	.47	.49	.13	.74	.47	.84
1C	.12	.70		.88	.54	.49	.18	.89	.69	.97
1D	.15	.62	.95		.61	.40	.090	.99	.72	.86
1E	.63	.21	.38	.43		.89	.69	.48	.59	.44
1F	.59	.48	.60	.69	.90		.86	.51	.58	.49
1G	.88	.007	.025	.053	.41	.29		.12	.17	.10
1	.13	.24	.67	.65	.48	.76	.046		.56	.80
C	.18	.13	.53	.46	.58	.84	.077	.63		.32
N	.23	< 10-9	< 10-4	< 10-6	.067	.18	.22	< 10-10	< 10-9	

T 4 - Test

DISKUSSION

Antikonzeptiva

Veränderungen der schilddrüsenpezifischen in vitro-Parameter unter Antikonzeptivamedikation sind seit längerem bekannt (9,10, 13,15,21,30,31,34,35,58,63,65,72,78,91,92,94). Es ist dort unter anderem beschrieben, daß aufgrund einer Vermehrung der Transporteiweiße im Serum der R T₃ U - Wert absinkt und der T₄ - Wert ansteigt.

Die quantitative Zunahme der Transporteiweiße führt zu einer Erhöhung der Bindungskapazität, dadurch erhöht sich beim Resin-T₃-Uptake-Test der Anteil des am Transporteiweiß gebundenen J125-T₃, gleichzeitig sinkt dabei der an den Adsorberschwamm gebundene und gemessene Anteil des J125-T₃ (10,21,35,65).

Es finden sich in der Literatur Angaben über eine in weiten Bereichen lineare Korrelation zwischen dem Anstieg der Eiweißbindungskapazität und dem Anstieg des S T₃ U - Wertes (Reziprokwert des R T₃ U), wobei die von der jeweiligen Funktionslage des Patienten abhängige T₄-Absättigung der Bindungsstellen der Transportproteine als wesentlicher Faktor berücksichtigt werden muß (21).

Der gleichzeitig beobachtete Anstieg des T₄-Wertes unter Antikonzeptivamedikation wird von PFANNENSTIEL (69) auf eine direkte Beeinflussung des Testes im Gefolge der eintretenden Verschiebung der Transporteiweißmenge zurückgeführt. DOEPP (21) vermutet demgegenüber einen zentralen Regulationsmechanismus nach dem Massenwirkungsgesetz. Hierbei soll es durch Absinken des freien Hormonanteils durch vermehrte Eiweißbindung bei erhöhter Eiweißmenge über eine hypophysäre Stimulation zum Anstieg des Gesamthormonspiegels kommen. Postuliert man also eine zentrale Regulation der peripheren Hormonspiegel (T₃, T₄) über die Hypophyse, so müßten auch die übrigen Parameter (T₃, Gesamtbilanzindex, TSH) in entsprechender Weise verändert sein. Diese Vermutung bestätigt sich, alle drei

Parameter sind signifikant gegenüber der Norm erhöht.

Es wurde in diesem Zusammenhang in der Literatur unter Antikonzeptivaeinfluß eine Zunahme der TRH-Rezeptoren der Hypophyse beschrieben, einhergehend mit einer erhöhten Sensibilität der Hypophyse für TRH (21,31,58,72). Geht man nun der Frage nach, welcher Bestandteil der Antikonzeptivapräparate für die oben geschilderten Veränderungen der schilddrüsen-spezifischen in vitro-Parameter verantwortlich ist - fast alle gebräuchlichen Präparate besitzen einen Östrogen- und einen Gestagenanteil - so findet man in der Literatur überwiegend Angaben über einen Einfluß der Östrogene (9,10, 13,15,31,35,63,72,78,91,92). In einigen Arbeiten wird außerdem ein möglicher Gestageneinfluß diskutiert, oder zumindest nicht ausgeschlossen (19,30,65,94).

Zum Östrogenanteil der von uns untersuchten Präparate ist zu sagen, daß der überwiegende Teil Äthinylöstradiol enthält, während einige wenige Präparate Mestranol als Östrogenanteil enthalten.

Wir fanden im Rahmen unserer Untersuchungen teilweise große Unterschiede der in vitro-Veränderungen gegenüber dem Normal-kollektiv. Diese Unterschiede können durch die Art des Östrogenanteils nicht erklärt werden. Dazu ist ferner anzumerken, daß eine verschiedene Wertigkeit der beiden genannten Östrogene umstritten ist. So errechnete TENHAEFF (87) eine sog. "Östrogenpotenz", bei der er die Potenz des Mestranol = 1 setzte und als Ausdruck einer vermuteten stärkeren Wirkung des Äthinylöstradiol dessen Dosiswerte mit 1,7 multiplizierte. Diese Werte wurden tierexperimentell am Endometrium ermittelt. LAURITZEN (60) spricht von einer Relation Mestranol zu Äthinylöstradiol wie 1,5 : 1. GREENBLATT dagegen macht keine Unterschiede in der biologischen Wirksamkeit beider Östrogene (39). RINDT (74) sieht beide Östrogene als weitgehend biologisch gleichwertig an, vermutet, daß allenfalls bei höheren Dosen Mestranol einen gewissen Wirkungsverlust aufweisen könnte. HEINEN (42) gibt eine Relation von 1 : 1,7 an, HAMMERSTEIN (40) spricht von

einer lediglich 70 - 80 %igen Wirkung des Mestranol gegenüber Äthinylöstradiol. In einer relativ neuen klinischen Studie über eine unterschiedliche Wirkpotenz beider Östrogene kommen FLODGAARD et al. zu der Erkenntnis, daß keinerlei Unterschied besteht (25). Wir haben in unseren Untersuchungen die Abhängigkeit der in vitro-Veränderungen sowohl von der Östrogenmenge, ohne Berücksichtigung der Östrogenart und von der Östrogenpotenz, entsprechend der Festlegung TENHAEFFS (87) untersucht. Dabei fand sich für alle in vitro-Tests eine deutlich schlechtere Korrelation für die Östrogenpotenz, signifikante Korrelation der Östrogenmenge bei R T3 U, T3 und Divergenz (Summe der Abweichungen des R T3 U - und T4 - Wertes vom Normalen). Es zeigt sich also, daß zumindestens im Bereich der schilddrüsenpezifischen Laborparameter eine Unterscheidung der beiden Östrogene nicht gerechtfertigt ist. Möglicherweise besteht eine Diskrepanz zwischen den Wertigkeiten der Östrogene im gynäkologischen Bereich und im Bereich des Schilddrüsenstoffwechsels, das heißt Wirkungsunterschiede auf dem einen Sektor müssen nicht notwendigerweise auch auf dem anderen bestehen.

Das zuletzt Gesagte gilt, vielleicht noch in stärkerem Maße für den Gestagenanteil der Antikonzeptivapräparate. Hier ist die Einteilung der einzelnen Gestagenarten nach einer Potenz noch umstrittener. Grundlage hierfür bietet in vielen Fällen der "Menses delay-Test" (GREENBLATT, 38). Es ergeben sich daraus im wesentlichen zwei Gruppen von Gestagenen, Norethisteron, Megestrolacetat, Norethisteronacetat, Lynestrenol mit relativ ähnlichen, niedrigen Potenzen, Chlormadinonacetat, Äthinodioldiacetat, D,L-Norgestrel, D-Norgestrel mit hohen Potenzen, wobei die Gestagene der Norgestrelgruppe sich nochmals deutlich von den beiden anderen nach oben hin absetzen. Die Gestagene der Norgestrelgruppe wären demnach als starke Gestagene anzusehen. Dem widerspricht die Fa. Schering, die die Errechnung einer gestagenen Potenz in der genannten Form ablehnt (79).

Wir haben in unseren Untersuchungen die Abhängigkeit von verschiedenen gestagenen Parametern geprüft, von der Gestagenmenge/Zyklus, der Gestagenpotenz (HEINEN, 42) und der Leitzahl (TENHAEFF, 87), dem Quotient aus Gestagenpotenz und Östrogenpotenz. Es ergab sich in allen Fällen eine schlechte Korrelation für alle in vitro-Tests.

Sucht man nach den Ursachen, so findet man, daß einerseits die gewählte Differenzierung nach Potenzen der einzelnen Gestagene zumindestens auf den Schilddrüsenbereich nicht ohne weiteres anwendbar ist, andererseits die Gestagenart aber doch eine Rolle spielt. Man findet im Falle des Gestagens Chlormadinonacetat einerseits und den Gestagenen der Norgestrelgruppe zwar hohe Gestagenpotenzen, dabei aber diametral entgegengesetzte in vitro-Werte, wobei die Norgestrelgestagene eher zur Norm hin tendieren, während Chlormadinonacetat sich entgegengesetzt verhält. Daß die Gestagenart aber doch eine Rolle spielt, sieht man bei der Prüfung auf Abhängigkeit von der Gestagenmenge/Zyklus. Hier weisen die Norgestrelgestagene zwar gegenüber der Norm gering veränderte in vitro-Werte bei sehr geringen Gestagenmengen auf, während die Chlormadinonacetat enthaltenden Präparate bei teilweise erheblich höheren Gestagenmengen auch hohe Werte zeigen, bei den übrigen Gestagenarten geht aber die Entwicklung in die entgegengesetzte Richtung, also geringer veränderter Werte bei steigender Gestagenmenge.

Wir haben im folgenden die Einflüsse der verschiedenen Gestagene bei jeweils gleichbleibender Östrogenmenge/Zyklus ermittelt. Dabei fand sich, wie bereits beschrieben, eine große Mittelgruppe von Gestagenen, während am einen Ende der Skala D,L-Norgestrel und D-Norgestrel eine eher anti-östrogene, Chlormadinonacetat hingegen am anderen Ende eine eher coöstrogene Wirkung zeigten. Solche anti-bzw. coöstrogene Wirkungsprinzipien verschiedener Gestagene wurden in der Literatur ja bereits mehrfach diskutiert (19,65,79).

Nach Herausnahme dieser Gestagene aus der Korrelationsberechnung ergab sich für alle in vitro-Tests eine signifikante Abhängigkeit reziproken Charakters von der Gestagenmenge/Zyklus. Die beiden anderen Größen Gestagenpotenz und Leitzahl spielten hierbei keine besondere Rolle mehr, da bei den verbliebenden Gestagenarten die Gestagenpotenz nahezu gleich war.

Wir fanden bei einigen Gestagenarten der mittleren Gruppe bei konstanter Östrogenmenge und jeweils der gleichen Art des Gestagens weiterhin eine signifikante, umgekehrte Abhängigkeit von der Gestagenmenge/Zyklus.

Die von uns gefundenen Ergebnisse greifen in gewisser Hinsicht die Ergebnisse von DOEPP (19) auf, der ja eine Abhängigkeit von der Gestagenpotenz gefunden hatte, nur in unseren Untersuchungen mit umgekehrten Vorzeichen. Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der in den einzelnen Antikonceptivapräparaten enthaltenen Komponenten ist ja für die Östrogene weitgehend schon oben beantwortet worden. Über eine östrogen induzierte Vermehrung der Transportproteine, vorwiegend des TBG, kommt es zu einer Vermehrung der Bindungskapazität und damit zunächst zu einer Verschiebung des Verhältnisses von freiem und proteingebundenem Hormonanteil zugunsten des letzteren. Daher sinkt vorübergehend der effektive Hormonspiegel ab, es kommt über eine hypophysäre Stimulation zu einer Erhöhung der Gesamthormonspiegel (9,10,21,92). Dies entspricht im wesentlichen den von uns gefundenen Ergebnissen. Dabei ist das Ausmaß dieser Vermehrung der Bindungskapazität weitgehend abhängig von der Menge des pro Zyklus verabfolgten Östrogens. Die zentralen Regulationsmechanismen scheinen nicht im gleichen Maße abhängig von der Östrogenmenge zu sein. Das zeigen die deutlich schlechteren Korrelationsergebnisse der über die zentralen Regulationsmechanismen gesteuerten in vitro-Parameter (T₃, T₄, TSH), wobei das TSH die mit Abstand schlechteste Korrelation aufweist.

Die Frage ist nun, in welcher Weise die genannten Gestagene in den Schilddrüsenhormonstoffwechsel eingreifen und wie ihr Verhalten zur Östrogenkomponente zu erklären ist. Wie oben beschrieben, ist das Ausmaß der Beeinflussung für die verschiedenen Gestagenarten unterschiedlich.

Während anscheinend die bezüglich des TBG coöstrogene Wirkung des Chlormadinonacetat und antiöstrogene Wirkung der Norgestrelgruppe nicht dosisabhängig ist, stellt sich bei den meisten anderen Gestagenen eine mit steigender Dosis zunehmende antiöstrogene Wirkung ein. Dies ist in ähnlicher Form auch beim T₄-Test der Fall. Bei den übrigen Parametern tritt die Sonderwirkung der Norgestrelgruppe nicht mehr so deutlich zutage - Chlormadinonacetat ist hier nicht mehr vertreten -, gleichwohl unterscheiden sich diese Gestagene aber immer noch durch eine fehlende Abhängigkeit der in vitro-Testwerte von der Gestagenmenge/Zyklus im Vergleich zu den übrigen Gestagenen. Bei diesen besteht nach wie vor eine signifikante, reziproke Abhängigkeit der in vitro-Parameter zur Gestagenmenge/Zyklus, also kann man eine dosisabhängige Wirkung vermuten.

Die Frage ist nun, was diesem Wirkungsantagonismus zwischen Östrogenen und Gestagenen zugrunde liegt.

Peripher **könnte** der Ort der Wechselwirkung die Leber sein. Hier greifen die Östrogene mit ihrer Veränderung der Menge der Transportproteine an, hier müßten dann auch die Gestagene angreifen. Möglicherweise entstehen beim Abbau der Gestagene in der Leber Metaboliten, die antiöstrogene, eventuell androgene Wirkung entfalten (DOEPP, 19). Vielleicht liegt in diesem Prinzip auch der Wirkungsmechanismus des Chlormadinonacetat in Form der Entstehung von Metaboliten, die eine coöstrogene zusätzliche Wirkung entfalten, möglicherweise antiandrogene Metaboliten. Diese Vermutung scheint durch die Tatsache, daß Chlormadinonacetat antiandrogene Metaboliten bildet, während bei allen übrigen besprochenen Gestagenarten androgene Metaboliten entstehen (16,84), **erhärtet** zu werden. Ähnliches wurde bereits von WEINDING vermutet (92).

Auf der Ebene der hypophysären Steuerung sind in einem anderen Zusammenhang androgene Aktivitäten einiger Gestagenarten bekannt geworden (LABRIE, 57). Dieser Bericht bezieht sich zwar auf Wirkungen im Bereich der Gonadotropinsekretion, wo die Gestagene eine supressorische Wirkung ausüben und deshalb ja auch als Komponente der Antikonceptiva eingesetzt werden.

Möglicherweise könnte aber in diesem Zusammenhang auch eine Mitbeeinflussung der TSH-sezernierenden Zellen bestehen, auch hier im Sinne einer Suppression. Dies würde erklären, warum gerade die Gestagenarten, bei denen eine solche androgene Aktivität nicht festgestellt werden konnte, die stärksten in vitro-Veränderungen zeigen (Chlormadinonacetat, Megestrolacetat). Hierzu würde auch unsere Beobachtung passen, daß eine signifikante, reziproke Korrelation zwischen dem TSH-Wert und der pro Zyklus verabreichten Gestagenmenge bei allen Gestagenarten außer Chlormadinonacetat, Megestrolacetat und den Norgestrelgestagenen besteht. Bei den Gestagenen der Norgestrelgruppe ließ sich eine diesbezügliche Abhängigkeit nicht feststellen, was wie schon beim peripheren Teil des Regelkreises für eine gewisse Sonderstellung dieser Gestagengruppe spricht. Man muß also bei einer zusammenfassenden Wertung der gefundenen und oben beschriebenen Ergebnisse die postulierten vorhandene bzw. fehlende Wirkung jeweils eines Teils der genannten Gestagenarten als Substrat einer androgenen bzw. antiandrogenen Wirkung der einzelnen Gestagene vermuten. Damit in Einklang stehen Beobachtungen von MEDAU und RAUSKOLB, (65), die unterschiedlich hohe TBG-Konzentrationen bei Einnahme von Antikonceptivapräparate mit unterschiedlichem Gestagenanteil gemessen haben. Auch hier fiel ein relativ niedriger Einfluß der Norgestrel-Präparate auf, während die von uns gefundene Mittelgruppe der Gestagene bei den genannten Autoren unterschiedliche Tendenz zeigt. Allerdings muß man die von den Autoren gewählte Einteilung

der Antikonzeptivpräparate nach gestagenbetont und östrogenbetont in Frage stellen. Die Erkenntnis, daß die von GRENNBLATT (38,39) im " Menses delay-Test " angegebene Gestagenmengenrelationen und die daraus von HEINEN (42) entwickelte Gestagenpotenz nicht auf alle biologischen Wirkungsbereiche übertragen werden können, macht auch in Bezug auf den Schilddrüsenregelkreis eine stärkere Differenzierung notwendig.

Den Östrogenen wird - wie oben bereits erwähnt - im Bezug auf die Hypophyse eine Wirkung in Form einer Vermehrung der TRH-Rezeptoren und eine Erhöhung der Sensibilität für TRH zugesprochen (22,31,58,72), wobei die eigentlichen biokybernetischen Mechanismen im Bereich des TRH - TSH - Systems noch nicht exakt bekannt sind.

Es soll noch kurz auf das Verhalten der reinen Gestagenpräparate (" Minipille ") eingegangen werden. In der Literatur wird berichtet, daß bei Gestagenpräparaten ohne Östrogenanteil keine Veränderungen der schilddrüsenpezifischen Laborparameter gefunden worden sind (30,94). Die Zahl der von uns untersuchten Fälle mit Einnahme eines reinen Gestagenpräparates ist sehr klein. Trotzdem kann man auch bei unseren Untersuchungsergebnissen zumindest eine Tendenz in gleicher Richtung feststellen.

Antituberkulotika

Seit der Einführung der Antituberkulotika in die medizinische Behandlung der Tuberkulose sind zahlreiche Berichte über eine Beeinflussung des Schilddrüsenstoffwechsels durch einige dieser Medikamente bekannt geworden (4,7,11,12,26,27,50,51,53,59,66,68,75,82,85,90).

Dabei zeigten sich Unterschiede im Verhalten der einzelnen Substanzen, was, wenn man eine Einwirkung auf chemischer Basis annimmt, bei der sehr unterschiedlichen chemischen

Struktur der einzelnen Antituberkulotika auch nicht wunderlich ist (93, Tab.34).

Während für PAS (Paraaminosalicylsäure), TSC (Thiosemicarbazon) und ETH (Ethionamid) von verschiedenen Autoren sowohl in klinischen Studien wie auch im Tierversuch Einflüsse auf den Schilddrüsenstoffwechsel gefunden wurden (4,12,53,59,66,82,90,95), sind diese für SM (Streptomycin), INH (Isonicotinsäurehydrazid) umstritten (4,9,82), wurden sie für EMB (Ethambutol)(77) verneint, während für RMP,PZA (Rifampicin, Pyrazinamid) bisher keine sicheren Ergebnisse bekannt sind.

Bei den erstgenannten Substanzen ist sogar auf Grund von Untersuchungen bei Ratten der Angriffsort näher festgelegt worden. Sie sollen aufgrund chemischer Verwandtschaft zu den Thiouracilen, auch diesen ähnliche Veränderungen in der Synthese der Schilddrüsenhormone bewirken (53), und zwar durch eine Hemmung der Peroxydase. Auch Aktivitätsänderungen von bei der Schilddrüsenhormonsynthese eine wichtige Rolle spielenden Enzymen wurden in diesem Zusammenhang festgestellt, wobei allerdings gewisse Unterschiede zu den Thiouracilen bestehen sollen (82). Mit den Thiouracilen vergleichbar sind ferner die Veränderungen an der Gewebestruktur der Schilddrüse in Form einer Verschiebung des Verhältnisses von Stroma, Epithel/Kolloid zugunsten des ersteren im Sinne einer Hyperplasie (82). Hier sollen auch möglicherweise Veränderungen durch einen erhöhten Basis-TSH-Spiegel, wie er von einigen Autoren (53,90) beschrieben wird, eine Rolle spielen. Für PAS ist ferner noch ein peripherer Angriffspunkt in Form einer Konkurrenz mit den Schilddrüsenhormonen um die Eiweißbindung bekanntgeworden (68).

Es existieren also für PAS möglicherweise zwei Mechanismen mit unterschiedlichen Angriffsorten im Schilddrüsenstoffwechsel. Es erscheint unsicher, ob tatsächlich beide Effekte nebeneinander und ob nicht die Höhe der Dosis hier ebenfalls

eine wichtige Rolle spielt. Die möglicherweise vorhandenen Wirkungen anderer Antituberkulotikapräparate auf den Schilddrüsenstoffwechsel sind umstritten. So wurden für INH und SM ebenfalls strumigene Wirkungen gefunden (7,59) die allerdings geringer ausgeprägt sein sollen als bei den oben genannten Substanzen. Ferner weisen die Ergebnisse von Tierversuchen unter Umständen auf andere Wirkungsmechanismen hin. So fand LAPSHINA neben einem geringeren strumigenen Effekt des SM gegenüber der PAS bei gleichzeitiger Verabreichung beider Substanzen einen geringeren Effekt als bei alleiniger Verabreichung von PAS (59). AMANO fand eine wesentlich geringere strumigene Wirkung des INH als bei PAS und TSC (4). SIMILA fand für INH ferner nicht die für die anderen in diesem Zusammenhang genannten Substanzen beschriebenen Veränderungen gewisser spezifischer Enzymaktivitäten und Gewebsstrukturen in der Schilddrüse, er fand sogar im Gegensatz zu Beobachtungen bei den Thiouracilen eine Erniedrigung der Leucinaminopeptidase (82). Nach DE SIMONI weist EMB keine schilddrüsenspezifische Wirkung auf (83). Für RMP und PZA existieren, wie bereits erwähnt, ebenfalls keine gesicherten diesbezüglichen Angaben in der Literatur.

Die im Rahmen unserer Untersuchungen gefundenen Ergebnisse für die verschiedenen in vitro-Parameter der Gesamtgruppe aller Antituberkulotikapräparate zeigen sowohl einen gegenüber der Norm signifikant erniedrigten R T₃ U - Wert, T₄ - Wert und Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone als auch einen gegenüber der Norm signifikant erhöhten Basis - TSH - Spiegel. Der Gesamt - T₃ - (RIA) - Wert liegt im Bereich der Norm.

Diese Konstellation der schilddrüsenspezifischen in vitro-Werte bestätigt im wesentlichen die Vermutung eines direkten Angriffs einiger Antituberkulotika an der Schilddrüse selbst, möglicherweise in Form der oben beschriebenen Synthesehemmung der Schilddrüsenhormone (53). Das Absinken der peripheren

Hormonspiegel führt zu einer kompensatorischen Steigerung der TSH-Sekretion der Hypophyse, was in dem erhöhten TSH-Basis-Wert zum Ausdruck kommt. Eine Bestätigung findet diese Aussage in dem Verhalten der einzelnen Kombinationsgruppen zueinander. Zumindestens im Fall der ersten drei Gruppen, die eine statistisch relevante Fallzahl aufweisen, geht einer Abnahme des T₄-Wertes ein Absinken des R T₃ U parallel, damit verbunden ist ein Anstieg des TSH. Eindrucksvoll zeigt sich diese Beziehung, wenn man den Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone - als "Bilanz" der wichtigsten in vitro-Parameter - in Beziehung zum TSH-Wert setzt und eine Korrelation erstellt. Dabei findet sich eine signifikante umgekehrte Proportionalität, d.h. mit sinkendem Gesamtbilanzindex steigt der TSH-Spiegel. Nicht recht einordnen läßt sich in diesem Zusammenhang der normale Gesamt-T₃-Wert (RIA-T₃-Test), der in einigen Kombinationsgruppen sogar signifikant gegenüber der Norm erhöht ist. Eine mögliche Erklärung dafür wäre eine verstärkte Umwandlungsrate von T₄ in T₃, also eine Erhöhung der Konversionsrate als zusätzlicher Effekt neben dem Absinken der peripheren Hormonspiegel. Wie die Ergebnisse hinsichtlich der Ratio bei der Gesamtgruppe aller Antituberkulotika zeigen, trifft dies für die Gesamtgruppe nicht zu. Die Ratio liegt hier im mittleren Normbereich.

Für das SM kann man eine senkende Wirkung sowohl auf den R T₃ U als auch auf den T₄ - Wert anhand der gefundenen Ergebnisse vermuten, das gleiche gilt im wesentlichen für INH und EMB, wobei eine Trennung dieser beiden Substanzen schwer durchzuführen ist, denn beide treten in der Regel in Kombination auf.

Diese Substanzen scheinen an der Schilddrüse direkt anzugreifen, soweit man es nach der Konstellation der in vitro-Werte beurteilen kann (R T₃ U erniedrigt, T₄ erniedrigt, T₃ mit Tendenz nach unten, TSH erhöht).

erwähnten Konkurrenz um die TBG-Bindungsstelle zu erklären sein könnte. Der häufig, vorwiegend in der älteren Literatur, beschriebene strumigene Effekt dieser Substanz kann von uns zumindest was die gemessenen in vitro-Werte betrifft, nicht sicher bestätigt werden.

Die bisher genannten Einzelsubstanzen der Antituberkulotikagruppe stellen in der modernen Tuberkulose-therapie häufig verwendete Präparate dar. Es finden sich in den untersuchten Mehrfachkombinationen noch einige andere Substanzen, die aber nur in wenigen Fällen vertreten sind, und dann wiederum im Verband mit anderen Präparaten, so daß eine möglicherweise vorhandene Wirkung nicht zu erkennen ist.

Die in der Literatur häufig neben der PAS erwähnten Präparate TSC und ETH spielen heutzutage keine Rolle mehr und konnten deshalb von uns mangels Patientengut auch nicht untersucht werden. Für diese beiden Präparate war ja der Wirkungsmechanismus an der Schilddrüse chemisch weitgehend aufgeklärt worden, wie anfangs bereits erwähnt wurde. Demgegenüber ist dieser Mechanismus bei den von uns untersuchten Substanzen, soweit eine Beeinflussung gefunden wurde, noch nicht restlos geklärt. Es ist kaum denkbar, daß der chemische Aufbau der einzelnen Substanzen, der ja teilweise sehr unterschiedlich ist, allein verantwortlich gemacht werden kann (5, 93). Nicht alle Antituberkulotika verhalten sich bezüglich ihres Einflusses auf die Schilddrüsenfunktion gleich, wie dies BREUER (11) aufgrund seiner Untersuchungen vermutet. Wir können ferner die von ihm gefundene Konstellation der in vitro-Werte ebenfalls nur zum Teil bestätigen, da der von BREUER beschriebene signifikante Anstieg des $R\ T_3\ U$ bei uns nicht vorhanden war, ferner der T_4 -Wert nicht in derartig drastischer Weise abgesunken ist, daß er teilweise hypothyreote Werte (BREUER, 11) erreicht.

Insgesamt ist zur Beurteilung des Verhaltens der einzelnen Präparate anzumerken, daß nur Tendenzen aufgezeigt werden können. Der Vergleich der einzelnen Präparate innerhalb der jeweiligen Mehrfachkombinationen ist aufgrund der teilweise sehr geringen Fallzahlen in seiner statistischen Aussage oft unsicher. Trotzdem ist zu sagen, daß die Untersuchungen

des Verhaltens der verschiedenen Mehrfachkombinationen im Vergleich untereinander wie auch des Ausmaßes der Veränderungen der einzelnen in vitro-Werte durchaus verwertbare Ergebnisse geliefert haben.

Psychopharmaka

Die Psychopharmakapräparate stellen sowohl bezüglich ihrer chemischen Struktur als auch ihrer klinischen Wirkung eine sehr heterogene Gruppe dar. Gemeinsam ist allen hier vertretenen Substanzen letztlich ihre Fähigkeit, die psychischen Funktionen des menschlichen Gehirns zu beeinflussen.

Die von uns untersuchten Präparate gehören zur Gruppe der Tranquilizer, Neuroleptika und Antidepressiva. Da aber in vielen Fällen die Grenzen zwischen diesen Gruppen fließend sind, ferner auch Meinungsverschiedenheiten bezüglich der genauen Definition der oben genannten Begriffe zwischen den einzelnen Autoren bestehen, haben wir uns für eine objektivierbare Klassifizierung der einzelnen Psychopharmakapräparate nach chemischen Gesichtspunkten entschlossen. Die Bezeichnung der einzelnen chemischen Gruppen und die Zuordnung der Präparate zu diesen Gruppen erfolgt in Anlehnung an das Schema von PÖLDINGER (71).

In der Literatur sind von allen Psychopharmakapräparaten die Benzodiazepinderivate und hier wiederum Diazepam (Valium^R) und Chlordiazepoxid (Librium^R) am häufigsten in ihrer Wirkung auf den Schilddrüsenstoffwechsel untersucht worden (6,11,17,24,37,41,44,45,46,64,81,89). Dabei zeigen die gefundenen Ergebnisse große Unterschiede. Im Vordergrund steht dabei die Frage, ob überhaupt ein Einfluß vorliegt, und wenn ja, an welcher Stelle des Schilddrüsenstoffwechsels er wirksam wird.

Drei verschiedene Möglichkeiten wären denkbar (54):

- (1) direkter Angriff an der Schilddrüse selbst
- (2) Beeinflussung der zentralnervösen Steuerung mit dämpfendem Charakter
- (3) peripherer Angriff in der Blutbahn an der Eiweißbindung der Schilddrüsenhormone

HOPPE und HELLE (44,45,46) fanden im Rahmen stationär durchgeführter Radiojodtherapien unter gleichzeitiger Gabe von Librium^R eine dosisabhängige Verkürzung, durch Valium^R eine dosisunabhängige Verlängerung der HWZ des J131 in der Schilddrüse aufgrund einer beschleunigten bzw. verlangsamten Ausschüttung des J131 aus der Schilddrüse.

BARON, HARVEY hingegen beschrieben eine Depression der J131-Aufnahme durch die Schilddrüse (6,41). Andere Autoren stellen den zentralnervösen Effekt mit einer Herabsetzung der TSH-Sekretion der Hypophyse als Folge der zentralen Dämpfung in den Vordergrund (64,81).

Wie schwierig nun aber eine Trennung zwischen direkter Wirkung an der Schilddrüse selbst und einer möglichen zentralnervösen Dämpfung über das Hypothalamus-Hypophysenvorderlappensystem sein kann, zeigen Beobachtungen wiederum von HOPPE und HELLE, die bei nicht mit psychotropen Substanzen behandelten Patienten, allein aufgrund einer Milieuänderung durch die stationäre Aufnahme zur Radiojodtherapie einen Anstieg der HWZ des J131 um 15% fanden (44,45).

Einen ganz anderen Wirkungsmechanismus beschrieben SCHUSSLER et al. (80). Sie stellten in vitro eine Konkurrenz von Diazepam (Valium^R) am TBG-Bindungsort mit den Schilddrüsenhormonen fest. EL HAZIM (24) hat diese Beobachtung überprüft, er konnte das Gefundene bestätigen, wobei er außerdem eine ähnliche Wirkung, wenn auch deutlich schwächer, für Librium^R fand. Auffällig ist jedoch, daß er in vivo keine diesbezüglichen Veränderungen des Schilddrüsenhormonstoffwechsels feststellen konnte.

Möglicherweise stellt diese Diskrepanz zwischen in vitro- und in vivo - Beobachtungen eine Frage der Dosierung dar. Bei den in vitro-Untersuchungen wurden unphysiologisch hohe Dosen verwendet (80), so daß dieser Verdrängungseffekt unter Umständen erst in solchen hohen Dosierungsbereichen zum Tragen kommt. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der

Transfer von T3 und T4 von den Bindungsorten des TBG zu anderen hormonbindenden Eiweißfraktionen des Serums (TBPA, TBA), die ebenfalls von SCHUSSLER (80) beschrieben wurde, so daß eine Verschiebung des Verhältnisses von freiem zu gebundenem Hormonanteil zugunsten des freien Anteils, wie SCHUSSLER ihn ebenfalls beobachtete, unter Umständen auch erst bei hohen Dosen eintritt (80).

Ob und welche Beeinflussungsmöglichkeiten durch die beiden genannten Substanzen in vivo tatsächlich bestehen, bleibt umstritten. Manche Autoren verneinen generell einen diesbezüglichen Einfluß von Valium^R und Librium^R (17,37). Letztlich können HOPPE und HELLE (44) nicht ausschließen, daß ihre gefundenen Halbwertszeitverschiebungen doch durch zentrale Sedierung ausgelöst wurden, ebenso wie SCHUSSLER (80) und EL HAZIM (24) den letzten Beweis schuldig geblieben sind, daß die von ihnen gefundenen Veränderungen tatsächlich in vivo in dieser von ihnen beschriebenen Form ablaufen. Auch mögliche Einwirkungen anderer Psychopharmaka auf den Schilddrüsenstoffwechsel sind nach wie vor umstritten. Bei einer Substanzgruppe, den Phenothiazinen berichtet KRÜSKEMPER (53) über Tierversuche, bei denen eine Herabsetzung der Jodspeicherung beobachtet wurde, allerdings nur bei dem Präparat Megaphen^R (86,88), während der Effekt bei einem anderen Vertreter dieser Substanzgruppe, dem Atosil^R nicht auftrat (88). SCHAUMKELL (29) spricht in diesem Zusammenhang von einer Unfähigkeit der Schilddrüse, auf Thyroxin bzw. TSH zu reagieren. Jedoch bleibt letztlich die Frage ungeklärt, ob der Angriff direkt an der Schilddrüse selbst oder über eine dem Wirkungsmechanismus des Megaphen^R entsprechende Herabsetzung der Erregbarkeit der Formatio reticularis im Mittelhirn und im Hypothalamus erfolgt.

Wir fanden im Rahmen unserer Untersuchungen durchaus eine Beeinflussung des Schilddrüsenstoffwechsels in Form eines signifikant erniedrigten T4-Wertes und eines Abfalls des

Indexwertes für die Gesamtbilanz der freien Jodhormone bei der Gesamtgruppe aller Psychopharmakapräparate, wobei sich für die übrigen in vitro-Parameter weitgehend normale Werte zeigten.

Gerade der normale TSH-Spiegel spricht eigentlich gegen einen direkten Angriff an der Schilddrüse im Sinne einer Hormonsynthesehemmung, denn in einem solchen Fall würden wir eher einen TSH-Anstieg erwarten. Nun muß aber berücksichtigt werden, daß die Fallzahlen der TSH-Bestimmungen gegenüber den Zahlen für R T₃ U- und T₄-Wert recht klein sind, so daß eine endgültige Aussage nicht möglich ist. Eine Suppression der TSH-Sekretion wäre nur mit Hilfe einer TRH-Belastung zuverlässig zu erkennen, was aber den Rahmen unserer Untersuchungen überschritten hätte (67).

Auch die in vitro-Konstellationen der Einzelpräparatgruppen verhalten sich in vielen Fällen ähnlich wie für die Gesamtgruppe oben beschrieben. Dabei ist zu berücksichtigen, daß viele Gruppen nur kleine Fallzahlen aufweisen, so daß hier eine Interpretation mit Vorsicht zu erfolgen hat. Betrachtet man die am häufigsten vertretene Präparatgruppe, die Benzodiazepinderivate, bei der sich ja drei Untergruppierungen mit unterschiedlicher Konstellation der in vitro-Werte feststellen ließen, so finden sich jeweils erniedrigte T₄-Werte, denen sich - soweit Ergebnisse vorhanden - auch erniedrigte T₃-Werte zuordnen lassen. Demnach ist auch der Index der Gesamtbilanz in diesen Fällen erniedrigt. Auffällig ist jedoch der unterschiedliche R T₃ U - Wert, dessen Ergebnisse von oberhalb der Norm über normal bis zu unterhalb der Norm reichen. Ob hier tatsächlich Veränderungen im Bereich der Bindungskapazitäten bestehen, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ebenso wenig wie aus den Ergebnissen eindeutige Anhaltspunkte für die Theorie der Konkurrenz um die Bindungsorte am TBG gefunden werden können. Interessanterweise zeigen sich bei einem Vergleich zwischen den beiden

Monosubstanzgruppen Librium^R und Dibenzocycloheptadienderivate einerseits und der fixen Kombination beider Substanzen (Limbatril^R) auffallende Ähnlichkeiten. Sowohl beim R T3 U - als auch beim T4-Test liegt der Mittelwert der Kombination zwischen den Mittelwerten der beiden Ausgangsgruppen, was die Sicherheit der Ergebnisse erhöht.

Die TSH-Werte liegen, wie bereits bei der Gesamtgruppe, im Normbereich, so daß auch hier weniger eine direkte Hemmung der Hormonsynthese in der Schilddrüse als vielmehr eine indirekte, zentral ausgelöste Hemmung zu vermuten ist.

Von den übrigen Psychopharmakagruppen sollen nur diejenigen herausgegriffen werden, die statistisch gesehen noch vertretbare Fallzahlen aufweisen, nämlich die Gruppen 3, 8, 9. Hier liegen allerdings nur Werte für R T3 U- und T4-Test vor, wobei sich in allen Fällen beide Parameter gegenüber der Norm erniedrigt zeigen. Also auch hier besteht die Vermutung einer Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion, wobei die Frage des möglichen Angriffsortes aufgrund der fehlenden TSH-Werte nicht endgültig zu beurteilen ist.

Es stellt sich an dieser Stelle die Frage, wie man sich eine derartige Beeinflussung chemisch überhaupt erklären könnte. Betrachtet man nämlich die chemische Struktur der einzelnen Substanzen, so sieht man neben großen Ähnlichkeiten der Benzodiazepinderivate untereinander große Unterschiede zwischen den übrigen Substanzen (71), so daß ein gleicharteter, chemischer Angriff dieser Substanzen eigentlich schwer vorstellbar ist, und als enormer Zufall anzusehen wäre. Dies erklärt außerdem nicht die Unterschiede, die teilweise im Verhalten der Benzodiazepine, trotz sehr enger chemischer Verwandtschaft bestehen. Ein gemeinsamer Nenner wäre eigentlich nur bei einer zentralen Beeinflussung des Schilddrüsenstoffwechsels durch diese Substanzen zu finden,

denn alle Substanzen greifen ja in die zentralnervösen Funktionen des menschlichen Gehirns ein. Dafür spräche, wie oben bereits ausgeführt, die fehlende Erhöhung des TSH-Basissspiegels, die bei einem direkten, hemmenden Einfluß an der Schilddrüse selbst zu erwarten gewesen wäre. Möglicherweise kommt bei den Benzodiazepinderivaten noch eine Beeinflussung im Sinne der oben beschriebenen Theorie der Konkurrenz um die Eiweißbindung mit den Schilddrüsenhormonen dazu (24,80). Eine sichere Bestätigung ist allerdings, wie bereits gesagt, aufgrund des vorliegenden Materials nicht möglich.

Überhaupt muß grundsätzlich betont werden, daß es sich bei den durchgeführten Untersuchungen über mögliche Einflüsse psychotroper Substanzen um Screening-Untersuchungen handelt. Zu viele unberücksichtigte, oft auch unabwägbare und nur schwer quantifizierbare Faktoren kommen hinzu. Da ist die möglicherweise unregelmäßige Einnahme der Medikamente, ferner die psychische Ausgangsverfassung der Patienten, die ja wie oben beschrieben, durchaus beeinflussend wirken kann (44,45). Unter Umständen spielen auch psychiatrische Krankheitsbilder selbst, die ja in vielen Fällen einer Psychopharmakatherapie zugrunde liegen, eine Rolle, da ja auch hier Störungen zentralnervöser Stoffwechselvorgänge diskutiert werden (70).

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde der Einfluß der Medikamentengruppen Antikonzeptiva (n=1344), Antituberkulotika (n=143) und Psychopharmaka (n=251) auf die schilddrüsen-spezifischen Laborparameter (R T₃ U etc.) in Serien gegenüber einem Normalkollektiv (n=382) untersucht. Dabei fanden sich für die einzelnen Medikamentengruppen folgende Ergebnisse.

Antikonzeptiva

Es zeigten sich signifikante Unterschiede aller Laborparameter gegenüber dem Normalkollektiv. Während der R T₃ U - Wert abfiel, zeigten alle anderen Parameter einen Anstieg. Bei Betrachtung der einzelnen Antikonzeptivapräparate fanden sich teilweise erhebliche Unterschiede im Verhalten der in vitro-Werte. Wir fanden signifikante Korrelationen zur Östrogenmenge/Zyklus für den R T₃ U- und schwächer für den T₃-Wert. Zur Gestagenmenge fanden sich nach Ausschluß bestimmter, sich abweichend verhaltender Gestagene (Chlormadinonacetat, D-Norgestrel, D,L-Norgestrel) für alle in vitro-Parameter signifikante Korrelationen reziproken Charakters. Keine Veränderungen der schilddrüsen-spezifischen Laborparameter konnten bei solchen Antikonzeptivapräparaten festgestellt werden, die nur aus einer Gestagenkomponente bestanden, also keinen Östrogenanteil enthielten. Bei der Interpretation der gefundenen Ergebnisse zeigt sich bei den Antikonzeptivapräparaten ein Einfluß der Östrogene in Form eines Abfalls des R T₃ U - Wertes in Folge einer östrogen-induzierten Transporteiweißvermehrung im Serum mit Erhöhung der Bindungskapazität. Der Anstieg der übrigen Laborparameter ist einmal als Antwort des Regelkreises auf den Abfall der freien Schilddrüsenhormone zu verstehen, ferner wird noch ein direkter Angriff der Östrogene am Hypophysenvorderlappen angenommen, wo eine Vermehrung der TRH-Rezeptoren angenommen wird. Die in fast allen Antikonzeptivapräparaten außerdem

enthaltenen Gestagene scheinen die oben beschriebenen Östrogenwirkungen zu beeinflussen, dabei wirken alle Gestagenarten antiöstrogen, lediglich Chlormadinonacetat verstärkt den Östrogeneffekt, wirkt also coöstrogen. Das Ausmaß der Beeinflussungen ist jedoch je nach Art des Gestagens unterschiedlich. Gestagene allein scheinen keinen Einfluß auf die schilddrüsenspezifischen Laborparameter zu haben, wie man bei Untersuchungen von Patienten unter Einnahme reiner Gestagenpräparate ("Minipille") feststellen konnte. Signifikante Verschiebungen der Konversionsrate von T₄ zu T₃ (T₄/T₃-Ratio) konnten nicht gefunden werden.

Antituberkulotika

Die Gesamtgruppe zeigte gegenüber dem Normalkollektiv beim R T₃ U - und T₄ - Wert, sowie beim Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone einen signifikanten Abfall, beim TSH-Wert einen signifikanten Anstieg, während sich der T₃-Wert im wesentlichen im Normbereich befand.

Bei der Aufschlüsselung nach verschiedenen Mehrfachkombinationen ergaben sich teilweise deutliche Unterschiede im Verhalten der in vitro-Werte. Die Konstellation der gefundenen in vitro-Werte spricht eindeutig für einen Angriff an der Schilddrüse selbst, wie er für einige Präparate bereits beschrieben wurde. Neben dem Absinken von R T₃ U - und T₄ - Wert könnte der deutliche Anstieg des Basis-TSH auf eine Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese in der Schilddrüse selbst hinweisen. Diese Tendenz ist bei allen Mehrfachkombinationen vorhanden, wenn auch das Ausmaß der Veränderungen unterschiedlich ist.

Psychopharmaka

Bei dieser überwiegend aus Präparaten der Benzodiazepinreihe bestehenden Gruppe fanden sich der T₄-Wert und der Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone signifikant gegenüber der Norm erniedrigt, während die übrigen Parameter im Normbereich lagen.

Bei der Aufschlüsselung nach Einzelpräparaten fanden sich für die einzelnen Präparate im wesentlichen ähnliche Konstellationen der in vitro-Werte, wobei in mehreren Fällen außerdem noch ein Abfall des R T₃ U - Wertes zu verzeichnen war. Eine Veränderung der T₄/T₃-Ratio war nicht festzustellen.

Bei den Psychopharmakapräparaten spricht die Konstellation der Veränderungen am ehesten für eine zentrale Beeinflussung des Schilddrüsenregelkreises. Zwar fanden sich auch hier ein Abfall des T₄-Wertes und des Index der Gesamtbilanz der freien Jodhormone, auch der R T₃ U- und T₃-Test zeigten teilweise eine abfallende Tendenz, der TSH-Wert wäre aber bei einer direkten Beeinflussung der Schilddrüse in Form einer Hemmung ihrer Hormonsynthese auf einem höheren Niveau zu erwarten, wie dies beispielsweise bei den Antituberkulotikapräparaten der Fall ist. Eine verminderte TSH-Sekretion aufgrund einer pharmakogenen Dämpfung des Zentralnervensystems ist nur unter TRH-Belastung sicher zu erkennen. Ein wie in unserem Fall letztlich noch als normal anzusehender TSH-Basiswert spricht deshalb noch nicht gegen eine zentrale Hemmung.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ABBOTT LABORATORIES: Triosorb - 125 (T3 - Diagnostic - Kit)
Testbeschreibung, Diagnostics Division, North Chicago
- 2 ABBOTT LABORATORIES: Tetrasorb - 125 (T4 - Diagnostic - Kit)
Testbeschreibung, Diagnostics Division, North Chicago
- 3 ABBOTT LABORATORIES: T3 - RIA - Diagnostic Kit
Testbeschreibung, Diagnostics Division, North Chicago
- 4 AMANO, Y.: An experimental reproduction of congenital
goiter in rabbits due to tuberculostatic drugs.
Osaka Shiritsu Daigaku Igaku Zasshi 8 (1959), 2052
- 5 BARTMANN, K.: Antimikrobielle Chemotherapie
Springer 1974, Berlin, Heidelberg
- 6 BARON, J.M.: Chlordiazepoxide (Librium) and thyroid -
function tests.
Brit.Med.J. 1 (1967), 699
- 7 BETHGE, W.: Die Häufigkeit der Nebenwirkungen der Tuber-
kulostatika und ihre Abhängigkeit von der angewandten
Kombination.
Z.Tuberk. 128, No.1/6 (1968), 258
- 8 BÖRNER, W.: Neue Trends in der nuklearmedizinischen
Schilddrüsendiagnostik
Med.Welt 26, (1975), 980
- 9 BOTTERMANN, P., P. DIETERLE, W. HOCHHEUSER, K. HORN, K. KOPETZ,
K. SCHLEYPEN, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA: Zur Frage der endokrinen
Nebenwirkungen von Ovulationshemmern.
Münch.med.Wschr. 109 (1967), 685
- 10 BOTTERMANN, P.: Beeinflussung endokriner Parameter durch
Ovulationshemmer.
Internist 13, (1972), 293

- 11 BREUER, G.: Die medikamentöse Beeinflussung des T₃ - Uptake - und des T₄ - Testes, aufgezeigt am Beispiel von Psychopharmaka, Tuberkulostatika und Antikonzeptiva. Inaugural - Dissertation, Gießen 1977
- 12 BRINKMAN, G.L., E.O.COATES: The goitrogenic effect of para-aminosalicylic acid during the therapy of pulmonary tuberculosis. Amer.Rev.Tuberc. 69 (1954), 458
- 13 BURROW, G.N., R.POLACKWICH, R.DONABEDIAN: The hypothalamic - pituitary - thyroid axis in normal pregnancy. Perinatal Thyroid Physiology and Disease, Kroc.Foundation Symposia Series, Vol.3, New York 1975
- 14 BYK - MALLINCKRODT, Fa.: RIA - mat ^R - TSH Testbeschreibung, 6057 Dietzenbach - Steinberg
- 15 CARAWAY, W.T., C.KAMMEYER: Chemical interference by drugs and other substances with clinical laboratory test procedures. Clin.Chim.Acta, 41, (1972), 395
- 16 CHEMIE GRÜNENTHAL, Fa.: Produkt - Information Eunomin ^R 5190 Stolberg/Rheinland, 1977
- 17 CLARK, F., R.HALL, B.J.ORMSTON: Diazepam and tests of thyroid function. Brit.med.J. I, (1971), 585
- 18 DISTEFANO, J.J., D.A.FISHER: Peripheral distribution and metabolism of the thyroid hormones: a primarily quantitative assessment. Pharmac.Ther.B. Vol. 2, (1976), 539
- 19 DOEPP, M., S.F.GREBE, F.DIETZEL, M.RÖMER: Die Veränderungen des T₃ - und T₄ - Testwertes bei verschiedenen Antikonzeptiva - Präparaten. 11.Jhtg.der Gesell.f.Nuklearmedizin, Athen 1973 in Schattauer, Stuttgart 1974

- 20 DOEPP, M., S. F. GREBE: Schnelle Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen mit nuklearmedizinischen in - vivo - und in - vitro - Methoden.
Röntgen-Ber. 3, (1974), 148
- 21 DOEPP, M., H. J. MEDAU, S. F. GREBE: Zur Beziehung zwischen den Schilddrüsenhormonen und ihren Carrierproteinen.
Nuc-compact 9 (1976), 64
- 22 DROUIN, J., A. DE LEAN, L. FERLAND, F. LABRIE: Antagonism estrogens - thyroid hormone in the control of TSH and PRL secretion.
Endocr. Soc. 57. Ann. Meet., New York City, 1975
- 23 DUSSAULT, J. H., D. A. FISHER, J. T. NICOLOFF, V. V. ROW, R. VOLPE: The effect of alteration of thyroxine binding capacity on the dialyzable and absolute fractions of triiodothyronine in circulation.
Acta endocrin. 72, (1973), 265
- 24 EL-HAZMI, M. A. F.: On the interaction between thyroid hormones and the tranquillisers Librium^R and Valium^R.
Clin. Chim. Acta, 63, (1975), 211
- 25 FLODGAARD, D., A. HELLES, M. JACOBSEN: Two oral contraceptives with the same gestagen and different estrogen.
Contraception, 12, (1975), 77
- 26 FOLDENAUER, A., P. BÖHM: Medikamentöse Beeinflussung der Schilddrüse und ihrer klinischen Funktionsdiagnostik.
Dtsch. med. Wschr. 95, 27, (1970), 1454
- 27 GALASSI, A., W. MORGAGNI, A. CAMPANINI: Studio della funzione tiroidea nella tubercolosi polmonare con radiojodio.
Arch. Tisiol. 20 (1965), 717
Referat in: Zbl. Ges. Tbc. Forsch. 100, (1966), 431

- 28 GENT, H.J.: Radio-in-vitro Untersuchungen zur Schilddrüsensituation der Schwangeren zum Zeitpunkt der Entbindung und des Neugeborenen direkt post partum.
Inaugural-Dissertation, Gießen 1975
- 29 GERLACH, U., W.BLAICH: Zur Wirkung von Antihistaminpräparaten auf die Schilddrüse und Nebenniere von Ratten.
Med.Wschr. 8 (1953), 461
- 30 GOOLDEN, A.W.G., D.M.BATEMAN, R.PLEEHACHINDA, C.SANDERSON:
Thyroid - function tests in women taking norgestrel.
Lancet, März (1970), 624
- 31 GORDIN, A.; Clinical importance of the TSH - radioimmunoassay.
In: Nuklearmedizin-Fortschritte der Nuklearmedizin in klinischer und technologischer Sicht. (12.Jhrg.der Gesell.f. Nuklearmedizin, München 1974, Schattauer, Stuttgart 1975
- 32 GREBE, S.F.: Untersuchungen zur in vitro-Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mit radioaktivem Trijodthyronin (T3-Test).
Strahlentherapie, Sonderdruck 138/2, Urban&Schwarzenberg, München 1969
- 33 GREBE, S.F., M.DOEPP: Der Nachweis des wirksamen Jodhormonspiegels im Blut mit dem T 7-Index.
Gesell.f.Nuklearmedizin, Mittlg. 3, Hannover 1970
- 34 GREBE, S.F., M.DOEPP: Die Erfassung des Jodhormonspiegels im Blut mit dem T3- und dem T4 - Test.
Picker Roentgen GmbH, Bulletin 3, 1970
- 35 GREBE, S.F., F.DIETZEL, M.DOEPP, M.RÖMER, R.STECKENMESSER:
Die nuklearmedizinischen Schilddrüsenparameter bei Antikonzeptiva-Medikation.
Gesell.f.Nuklearmedizin, Mittlg. 16, Hannover 1970

- 36 GREBE, S.F.: Zeitgemäße Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen.
Vorträge zum Symposium des Ärztekreises für praktische Medizin.
- 37 GREENBERG, A.H., P.CZERICHOW, R.M.BLIZZARD: Diazepam (Valium^R) in thyrotoxicosis negative results.
The Johns Hopkins Med.J. 126, (1970), 134
- 38 GREENBLATT, R.B.: Delay of menses test.
Pak.med.Surg. 127, (1966)
- 39 GREENBLATT, R.B.: Progestational agents in clinical practice.
Med. Science 18 (1967), 37
- 40 HAMMERSTEIN, J.: Theoretische Grundlagen der hormonalen Kontrazeption.
Med.Klin. 65, (1970), 1279
- 41 HARVEY, R.F.: Drugs and thyroid-function tests
(Briefe an den Herausgeber)
Brit.med.J.I, (1967), 52
- 42 HEINEN, G.: Die differenzierte Anwendung von Kombinations- und Sequentialpräparaten in der hormonalen Ovulationshemmung.
Prakt.Arzt, 12 (1970), 1159
- 43 HESCH, R.D.: Pathophysiologie der Trijodthyroninproduktion.
Dtsch.med.Wschr. 99, (1974), 2649
- 44 HOPPE, G., R.HELLE: Die protrahierte 131 J-Therapie der Hyperthyreose unter Valium-Sedierung. Ein mögliches Prinzip zur Verminderung der Hypothyreoserate
Ber.47.Tagung d.Dtsch.Röntgengesellschaft, Berlin 1966
in: Thieme Stuttgart 1967

- 45 HOPPE, G., R.HELLE: Analyse der dosisverändernden Wirksamkeit verschiedener Sedativa bei der Radiojodtherapie der Hyperthyreose.
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 106, (1967), 224
- 46 HOPPE, G.: Ein wirksames medikamentöses Prinzip zur Protrahierung der Radiojodtherapie der Hyperthyreose.
Rad.biol.ther. 8 (1967), 321
- 47 HOTELLING, D.R., L.M.SHERWOOD: The effects of pregnancy on circulating triiodothyronine.
J.Clin.Endocr. 33 (1971), 783
- 48 IMADA, M., K.KASAGI, S.KURATA, Y.KAZAMA, H.TAKAYAMA, K.TARIZUKA, M.FUKASE: Estimation of thyroxine and triiodothyronine distribution and of the conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in man.
J.Clin.Invest. 55 (1975), 1337
- 49 KALLEE, E., J.BOHNER, R.WAHL: Verteilungsgleichgewichte von Schilddrüsenhormonen und ihre mögliche Bedeutung für Regulationsmechanismen der Schilddrüsenfunktion.
14.Jhrg. der Gesell.f.Nuklearmedizin, Berlin 1976
- 50 KLEIN, E.: Iatrogene Schilddrüsenkrankheiten
Internist 3 (1962), 481
- 51 KÖNIG, M.P., H.BÜRGI, H.KÖHLER, H.RÜSLER, H.STUDER: Wann ist eine Radioisotopendiagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen indiziert, wann überflüssig?
Schweiz.med.Wschr. 105 (1975), 361
- 52 KOLLER, S.: Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
Steinkopff, Darmstadt 1969

- 53 KRÜSKEMPER, H.L.: Funktionsänderungen der Schilddrüse als Arzneimittel-Nebenwirkungen.
Dtsch.med.Wschr., 84 (1959), 821
- 54 KRÜSKEMPER, H.L.: Medikamentös bedingte Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 45 (1971), 3512
- 55 KRÜSKEMPER, H.L.; K.H. RUDORFF, J. HERRMANN: Schilddrüsenhormone - Irrtumsmöglichkeiten bei der Bestimmung und Interpretation von Meßergebnissen.
Dtsch.med.Wschr. 102 (1977), 526
- 56 LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1971
- 57 LABRIE, F., J. DROUIN, L. LAGACE, L. FERLAND: High androgenic activity of synthetic progestagens at the pituitary level.
5. Int. Cong. of Endocrinology, Hamburg 1976, Abstr. 744
- 58 LABRIE, F.: Hypothalamic releasing hormones-mechanisms of actions.
Acta endocrin. Suppl. 202 (1976), 16
- 59 LAPSHINA, V.F.: Antithyroid action of streptomycin.
Vop. Biokhim. Fiziol. 59 - 69 (1969)
Chem. Abstr. 74 (1971), 29408 c
- 60 LAURITZEN, Ch., W.D. LEHMANN: Besonderheiten der Wirkungen der einzelnen Gestagene auf Morphologie und Funktion des Genitaltraktes beim Menschen.
in: Handbuch d. exp. Pharmakologie XXII/2
Springer, Berlin, Heidelberg (1969) 1

- 61 LEMARCHAND-BÉRAUD, T., A. VANNOTTI: Relationships between blood thyrotrophin level, protein bound iodine and free thyroxine concentration in man under normal physiological conditions.
Acta endocrin. 60 (1969), 315
- 62 LEMARCHAND-BÉRAUD, T., B.R. SCAZZIGA, A. VANNOTTI: Plasma thyrotrophin levels in thyroid disease and effect of treatment.
Acta endocrin. 62 (1969), 593
- 63 MALKASIAN, G.D., W.E. MAYBERRY: Serum total and free thyroxine and thyrotrophin in normal and pregnant women, neonates, and women receiving progestogens.
Amer. J. Obstet. Gynec. 108 (1970), 1234
- 64 MARZOLLO, M.: Ro 5 - 069 (Librium) in the treatment of some states of hyperthyroidism.
Minn. Med., 54 (1963), 1609
- 65 MEDAU, H.J., R. RAUSKOLB: Das Verhalten des thyroxinbindenden Globulins (TBG) unter oraler hormonaler Kontrazeption.
Klin. Wschr. 53 (1975), 727
- 66 MOULDING, T., R. FRASER: Hypothyreodism related to ethionamide.
Amer. Rev. resp. Dis. 101 (1970), 90
- 67 MÜHLEN, VON ZUR A., D. EMRICH, R. D. HESCH, J. KÜBBERLING:
Untersuchungen über die Beeinflussung der Thyreotropin-
inkretion beim Menschen.
Acta endocrin. 68 (1971), 669
- 68 PEDERSEN, K.O.: A systematic study of variables affecting protein binding of thyroxine and triiodothyronine in serum.
Scand. J. Clin. Lab. 34 (1974), 247

- 69 PFANNENSTIEL, P.: Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Byk - Mallinckrodt, Dietzenbach - Steinberg 1974
- 70 PÖLDINGER, W.: Kompendium der Psychopharmakatherapie
Wissenschaftlicher Dienst " Roche ", 1971, 16
- 71 PÖLDINGER, W.: Kompendium der Psychopharmakatherapie
Wissenschaftlicher Dienst " Roche ", 1971, 42
- 72 RAMEY, J., G. N. BURROW, R. J. POLACKWICH, R. K. DONABEDIAN: The
effect of oral contraceptive steroids on the response
of thyroid - stimulating hormone to thyrotropin - re-
leasing hormone.
J.Clin.Endocr.Metab. 40 (1975), 712
- 73 REINWEIN, D.: Über die Pathogenese der Struma.
Dtsch.med.Wschr. 88 (1963), 2493
- 74 RINDT, W.: Gestagenpotenzen in der hormonalen Kontrazeption
Geburtsh.u.Frauenheilk. 33 (1973), 640
- 75 SACHS, L.: Statistische Methoden
Springer, Berlin, Heidelberg 1972
- 76 SANDEL, P., W. VOGT, D. JÜNGST, S. BRODA: Ergebnisse mehrdimensio-
naler statistischer Untersuchungen biochemischer Parameter
bei Schilddrüsenerkrankungen - Ein Beitrag zur rechnerunter-
stützten Diagnostik
Tagung Schilddrüse 77, Homburg/Saar, 1977
- 77 SCHAUMKELL, K. W.: Über die Morphokinese und das Strukturbild
der Ratten-Schilddrüse nach Gaben von N-(3-Dimethylamino)-
Propyl-3-Chlorphenothiazin (MEGAPHEN^RBAYER) unter verschie-
denen experimentellen Bedingungen
Arch.exper.Path.Pharmakol. 225 (1955) 381
- 78 SCHENK, H., I. HARALAMBUS, G. LEB, H. PICKEL, R. GOEBEL: Beeinflus-
sung von Schilddrüsenhormonspiegel, Blutgerinnung und
Zörruloplasmin durch Ovulationshemmer
Münch.med.Wschr., 119 (1977), 941
- 79 SCHERING, Fa.: Microgynon^R - Produkt - Information
Berlin, Sept. 1973

- 80 SCHUSSLER, G.C.: Diazepam competes for thyroxine binding sites.
J.Pharmacol.Exp.Ther., 178 (1971), 204
- 81 SHACKLEFORD, R.W.: Adjunctive use of chlordiazepoxide in general practice.
Western Med., 2 (1961), 289
- 82 SIMILA, S., K.LAHTINEN, E.MAKINEN, E.NAATANEN, P.RIEKKINEN:
Effect of p-Aminosalicylic acid (PAS), isoniazid (INH) and 2 -ethylisothionicotinamide (1314 Th) on the activity of the thyroid gland of the rat.
Acta Tuberc.Pneumol.Scand. 42 (1962), 73
- 83 Simoni, DE, G., G.FRISANI: La funzionalita tiroidea in soggetti affetti da tubercolosi polmonare trattati con D - 2,2 (etilendiimino) di -- 1 - butanolo (etambutolo) (Dossaggio dello jodio sierico precipitabile e del colesterolo sierico).
Ann.Ist.Forlanini 26 (1966), 196
Referat in: Zbl.Ges.Tbc.forsch. 103 (1967), 127
- 84 STAEMMLER, H.J.: Gynäkologische Hormontherapie in der Praxis.
Selecta, Planegg vor München, 1976
- 85 STIEL, W., K.H.SEIDENABEL: Iatrogene Struma - Ursachen und Medizin, 24 (1973), 39
- 86 TALMAGRE, R.V., H.NACHIMSON, L.KRAINTZ, J.A.GREEN:
Science 118 (1953), 191
- 87 TENHAEFF, D.: Gezielter Einsatz von Ovulationshemmern (Unter Beachtung der Hormonpotenz und des Konstitutions-typs).
Ärztl.Praxis, 23 (1971), 3351

- 88 TRUM,B.F.,R.H.WASSERMAN: Studies on the depression of radioiodine uptake base thyroid after phenothiazine administration. II Effect of phenothiazine on the horse thyroid.
Amer.J.Vet.Res. 17 (1956), 271
- 89 TURNER,P.,J.M.SNEDDON: Drugs and thyroid-function tests (Briefe an den Herausgeber)
Brit.med.J. I, (1967), 52
- 90 VAILLAUD,J.C.,A.REVOL,J.O.PEYRIN,M.PHILIPPE,C.SARROUY:
Les goitres au P.A.S. (Revue Générale à propos de quatre observations personnelles chez l'enfant)
Poumon, 23 (1967), 15
- 91 VEGA-DE RODRIGUEZ,G., A.FUERTES-DE LA HABA, I.PELEGRINA:
Thyroid status in long-term, high dose oral contraceptive users.
Obstet.and Gynec., 39 (1972), 779
- 92 WEINDLING,H.,J.B.HENRY: Laboratory test results altered by "The Pill".
JAMA, 229 (1974), 1762
- 93 WELHÖNER,H.H.: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer Berlin, Heidelberg 1975
- 94 WINIKOFF,D.,K.TAYLOR: Oral contraceptives and thyroid function tests.
Med.J.Austr. 53 (1966/II), 108
- 95 WONG,T.,J.R.HOGNESS,R.H.WILLIAMS: Effects of p - amino-salicylic acid on thyroid and adrenal.
Proc.Soc.exp.Bid. 82 (1953), 598

ANMERKUNGEN

Herrn Prof.Dr.S.F.Grebe danke ich für die Überlassung des Themas und für seine stete Unterstützung.

Ferner gilt mein Dank Herrn Dr.Doepp für seinen fachlichen Rat, Herrn Fängewisch und Herrn Lukas für die Hilfe bei der mathematisch-statistischen Auswertung, sowie Herrn Müller für seine Unterstützung in den technischen und organisatorischen Dingen.

Herrn Prof.Dr.Grebe (Zentrum für Radiologie der Justus Liebig-Universität Gießen, Nuklearmedizinische Abteilung), Herrn Prof.Dr.Jungbluth (Klinik Seltersberg, Gießen), Herrn Prof.Dr.Bailer (Universitäts-Frauenklinik, Gießen), Herrn Prof.Dr.Michel (Stadt- und Kreiskrankenhaus, Wetzlar), Herrn Dr.Wenz (Klinik Waldhof-Elgershausen), Herrn Dr.Groneberg (Psychiatrisches Krankenhaus Hadamar), Frau Dr.Kuballa (Psychiatrisches Krankenhaus Gießen), sowie den niedergelassenen Gießener Gynäkologen Herrn Dr. Harrichhausen, Herrn Dr.Rösner und Herrn Dr.Müller möchte ich für die Bereitstellung des Untersuchungsgutes danken.

LEBENS LAUF

Ich, Helmut Richter wurde am 21. August 1950 in Kassel als Sohn des Postfacharbeiters Heinz Richter und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Grenzdörffer geboren.

1957 - 1961	Volksschule in Kassel
1961 - 1969	neusprachliches Gymnasium in Kassel
1969	Abitur
1969 - 1975	Studium der Medizin an der Justus Liebig-Universität Giessen (1970 Vorphysikum, 1972 Physikum)
1972	Beginn der Promotionsarbeit bei Prof. Dr. S. F. Grebe im Zentrum für Radiologie - Abteilung Nuklearmedizin - am Klinikum der Justus Liebig-Universität Giessen
1975	Staatsexamen
1975 - 1976	Medizinalassistentenzeit bei Prof. Dr. S. F. Grebe in der Nuklearmedizinischen Abteilung im Zentrum für Radiologie am Klinikum der Justus Liebig-Universität Giessen, bei Prof. Dr. Bethge auf der inneren sowie bei Prof. Dr. Bikfalvi auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Giessen in Lich
August 1976	Erlangung der Approbation
1976 - 1977	Ziviler Ersatzdienst in der Nuklearmedizinischen Abteilung im Zentrum für Radiologie am Klinikum der Justus Liebig-Universität Giessen
seit 1977	Assistenzärztliche Tätigkeit in der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Weilburg bei Dr. Schweitzer im Rahmen der internistischen Facharztausbildung

